

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur  
Darunavir Viatris 150 mg filmuhúðaðar töflur  
Darunavir Viatris 300 mg filmuhúðaðar töflur  
Darunavir Viatris 600 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 75 mg.

### Darunavir Viatris 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 150 mg.

### Darunavir Viatris 300 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 300 mg.

### Darunavir Viatris 600 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 600 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

### Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, um það bil 9,7 mm sinnum 4,6 mm að stærð, merktar „M“ á annarri hliðinni og „DV1“ á hinn hliðinni.

### Darunavir Viatris 150 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar hylkislaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, um það bil 12,75 mm sinnum 6,3 mm að stærð, merktar „M“ á annarri hliðinni og „DV2“ á hinn hliðinni.

### Darunavir Viatris 300 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, um það bil 16,5 mm sinnum 8,2 mm að stærð, merktar „M“ á annarri hliðinni og „DV3“ á hinn hliðinni.

### Darunavir Viatris 600 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, um það bil 21,2 mm sinnum 10,6 mm að stærð, merktar „M“ á annarri hliðinni og „DV5“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 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 andretrovírumedferð, 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 Viatris til inntöku, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og samhliða öðrum andretrovírylfjum. Áður en meðferð með darunaviri hefst verður því að kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir ritonavir.

#### *Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið andretrovírumedferð*

Ráðlagður skammtur er 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Nota má Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg töflur til að uppfylla skammtinn 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Viðeigandi er að nota 75 mg og 150 mg töflur til þess að ná ráðlögðum skammti þegar erfitt reynist að gleypa 300 mg eða 600 mg töflurnar. Áður en darunavir-töflum er ávísað þarf að meta getu ungra barna til að gleypa heilar töflur. Kanna skal hvort önnur hentugri lyfjaform sem innihalda darunavir séu fáanleg fyrir lítil börn sem geta ekki gleypst töflur.

#### *Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið andretrovírumedferð*

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

#### *Börn sem ekki hafa áður fengið andretrovírumedferð (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.

| Ráðlagðir skammtar af darunavir-töflum og ritonaviri <sup>a</sup> handa börnum sem ekki hafa áður fengið meðferð (3 til 17 ára) |                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Líkamsþyngd (kg)                                                                                                                | Skammtur (einu sinni á sólarhring með mat)                |
| ≥ 15 kg til < 30 kg                                                                                                             | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring |
| ≥ 30 kg til < 40 kg                                                                                                             | 675 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring |
| ≥ 40 kg                                                                                                                         | 800 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring |

<sup>a</sup> ritonavir mixtúra, lausn: 80 mg/ml

#### *Börn sem hafa áður fengið andretrovírumedferð (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  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/L$ .

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

Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndir skammtar darunavirs og ritonavirs miðað við þyngd hjá börnum. Ráðlagður skammtur af darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, má ekki vera hærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 800/100 mg einu sinni á sólarhring).

| <b>Ráðlagðir skammtar af darunavir-töflum og ritonaviri<sup>a</sup> handa börnum sem hafa áður fengið meðferð (3 til 17 ára)</b> |                                                           |                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                                                                                          | <b>Skammtur (einu sinni á sólarhring með mat)</b>         | <b>Skammtur (tvisvar á sólarhring með mat)</b>         |
| $\geq 15$ kg–< 30 kg                                                                                                             | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring | 375 mg darunavir/50 mg ritonavir tvisvar á sólarhring  |
| $\geq 30$ kg–< 40 kg                                                                                                             | 675 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring | 450 mg darunavir/60 mg ritonavir tvisvar á sólarhring  |
| $\geq 40$ kg                                                                                                                     | 800 mg darunavir/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring | 600 mg darunavir/100 mg ritonavir tvisvar á sólarhring |

<sup>a</sup> 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 darunavir/ritonavir 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 skammta, sem er u.þ.b. 12 klst.

Ef sjúklingur kastar upp innan við 4 klst. eftir töku lyfsins skal taka annan skammt af Darunavir Viatrix 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 Darunavir Viatrix 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 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).

### Lyfjagjöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka Darunavir Viatrix, 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 hjálparefnum 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 náttúrulyfjum 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)
- elbasvír/grazópévír
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, 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 ritonaviri í lágum skömmtum til að örva lyfjahvörf og í samsetningu með öðrum andretrovirulyfjum (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 og ekki er mælt með stærri skammti. Ekki er mælt með að breyta skammti ritonavirs.

Darunavir binst einkum við  $\alpha_1$ -sýruglýkóprótein. Próteinbindingin er háð þéttni sem bendir til mettunar bindingarinnar. Því er ekki unnt að útiloka að lyf sem eru mikið bundin  $\alpha_1$ -sýruglýkópróteini losni úr próteinbindingu (sjá kafla 4.5).

##### Sjúklingar sem hafa áður fengið andretrovirumeðferð - 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 andretrovirumeðferð skal ekki nota handa sjúklingum sem eru með eina eða fleiri stökkbreytingu sem tengist darunavir ónæmi (DRV-RAMs) eða HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  eintök/ml eða CD4+ frumufjöldi  $< 100$  frumur  $\times 10^6/L$  (sjá kafla 4.2). Samhliða meðferð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð annarri en  $\geq 2$  nukleósíð-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).

##### 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 klínískar 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 eosíníklafjöld 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 vilsublöðrum (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 eosíníklafjöld.

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 Darunavir Viatrix 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 klínískar darunavir/ritonavir þróunaráætlunir stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretrovírumedferð 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 andretrovírumedferð 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 lifrarentsímna 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 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).

#### *Sjúklingar með dreyrasýki*

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottnum margúlum undir húð og liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasýki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasa-hemlum. 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 retróvírulyfjameðferð. 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. Vísad 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 andretrovírumedferð (CART) í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaðstoðar 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 andretrovírumedferðar 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 andretrovírumedferð er hafin. Markverð dæmi eru sjónubólga vegna cytomegalovíru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykobaktería 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 darunavír var notað ásamt ritonavíri í lágum skömmtum.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (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 darunavíri 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 örvaðu darunavíri einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að  $C_{min}$  fyrir darunavír verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða darunavíri, skal nota darunavír/ritonavír 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

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).

## Darunavír Viatrix inniheldur natríum

Darunavír Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg filmuhúðaðar töflur innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlausar.

## **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 darunavíri sem er örvað með ritonavíri

Darunavír og ritonavír hamla CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samhliða notkun darunavírs/ritonavírs með lyfjum sem umbrotna að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A og/eða CYP2D6 eða eru flutt fyrir tilstilli P-gp, getur leitt til aukinnar almennrar (systemic) útsetningar fyrir slíkum lyfjum, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir.

Gjöf darunavír/ritonavír 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 milliverkunartöfluna fyrir neðan).

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

Heildaráhrif ritonavirs á lyfjahlvörf voru um það bil 14-falt aukin almenn (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 lyfjahlvörf (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 framlengt 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 almennrar 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 almennri útsetningu fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lyfhrif þeirra.

Rítónavir hamlar flutningspróteinunum P-glýkóprótein, OATP1B1 og OATP1B3, og samhliða gjöf með hvarfefnum þessara flutningspróteina getur valdið aukinni blóðvökvapéttni þessara efna (t.d. dabígafran etexílat, dígoxín, statín og bósentan; sjá töflu um milliverkanir hér á eftir).

#### *Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir darunaviri/ritonaviri*

Darunavir og ritonavir umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Búast má við því að lyf sem hvata virkni CYP3A auki úthreinsun darunavirs og ritonavirs, sem leiðir til minnkaðrar plasmabéttni darunavirs og ritonavirs (t.d. rifamycin, jóhannesarjurt, 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 <sup>#</sup> 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). Áhrifin 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 darunavir til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliðanotkun.

| MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði                                                         | Milliverkun, miðhlutfallatölubreyting (%)                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>HIV ANDRETRÓVEIRULYF</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Hemlar á flutning við samþættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dolutegravir                                                                             | dolutegravir AUC ↓ 22%<br>dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38%<br>dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>darunavir ↔*<br>* Notaður var samanburður á niðurstöðum rannsókna á lyfjahvarfagögnum sem áður höfðu sést (historical pharmacokinetic data)                                                                    | Nota má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og dolutegraviri án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                |
| Raltegravir                                                                              | Sumar klínískar rannsóknir benda til þess að raltegravir geti valdið hóflegri lækkun 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 raltegraviri, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                            |
| <i>Núkleósíð bakritahemlar (NRTIs)</i>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Didanosin<br>400 mg einu sinni á sólarhring                                              | didanosin AUC ↓ 9%<br>didanosin C <sub>min</sub> ND<br>didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                             | Notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og didanosini er möguleg án þess að aðlaga þurfi skammtinn.<br>Gefa skal didanosin á fastandi maga og þess vegna skal gefa það 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf darunavir/ritonavir með mat.                                                            |
| Tenofovir disoproxil<br>245 mg einu sinni á sólarhring†                                  | tenofovir AUC ↑ 22%<br>tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37%<br>tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24%<br>#darunavir AUC ↑ 21%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16%<br>(↑ 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 almennan (systemic) sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eiturveirkanir á nýru. |
| Emtricitabin/tenofovir alafenamid                                                        | Tenofovir alafenamid ↔<br>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<br>Emtricitabin<br>Lamivudin<br>Stavudin<br>Zidovudin                           | Ekki rannsakað. Vegna annarskonar brotthvarfsleiða hinna NRTI lyfjanna zidovudins, emtricitabins, stavudins, lamivudins, sem einkum skiljast út um nýru, og abacavirs sem ekki umbrotna 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.                                                                                                                                                                                                     |

| <b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTIs)</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Efavirenz<br>600 mg einu sinni á sólarhring                                                | efavirenz AUC ↑ 21%<br>efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17%<br>efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15%<br>(↑ efavirenz vegna CYP3A hömlunar)<br>(↓ darunavir vegna CYP3A hvötunar)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með eiturverkunum á miðtaugakerfi í tengslum við aukna útsetningu fyrir efavirenz, þegar darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er notað samhliða efavirenz.<br><br>Efavirenz samhliða darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C <sub>min</sub> 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<br>100 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                            | etravirin AUC ↓ 37%<br>etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32%<br>darunavir AUC ↑ 15%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og etravirini 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Nevirapin<br>200 mg á tvisvar sinnum á sólarhring                                          | nevirapin AUC ↑ 27%<br>nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47%<br>nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18%<br>#darunavir: þéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data)<br>(↑ nevirapin vegna CYP3A hömlunar)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og nevirapini, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rilpivirin<br>150 mg einu sinni á sólarhring                                               | rilpivirin AUC ↑ 130%<br>rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178%<br>rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og rilpivirini, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Próteasahemlar - án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágum skömmtum<sup>†</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Atazanavir<br>300 mg einu sinni á sólarhring                                               | atazanavir AUC ↔<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52%<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔<br><br>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 á tvisvar sinnum á sólarhring.<br>Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg á tvisvar sinnum á sólarhring samhliða atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring. | Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og atazanaviri, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indinavir<br>800 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring                                                                                             | indinavir AUC ↑ 23%<br>indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125%<br>indinavir C <sub>max</sub> ↔<br><sup>#</sup> darunavir AUC ↑ 24%<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44%<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%<br><br>Indinavir: samanburður á<br>indinaviri/ritonaviri 800/100 mg<br>tvisvar sinnum á sólarhring og<br>indinaviri/darunaviri/ritonaviri<br>800/400/100 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring.<br>Darunavir: samanburður á<br>darunaviri/ ritonaviri 400/100 mg<br>tvisvar sinnum á sólarhring og<br>darunaviri/ritonaviri 400/100 mg<br>samhliða indinaviri 800 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring.              | Við samhliða notkun með darunaviri,<br>ásamt ritonaviri í lágum skömmtum,<br>má vera að minnka þurfi skammt<br>indinavirs úr 800 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring í 600 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring, ef sjúklingurinn þolir ekki<br>stærri skammtinn.                                 |
| Saquinavir<br>1.000 mg á tvisvar<br>sinnum á sólarhring                                                                                        | <sup>#</sup> darunavir AUC ↓ 26%<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42%<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>saquinavir AUC ↓ 6%<br>saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18%<br>saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%<br><br>Saquinavir: samanburður á<br>saquinaviri/ritonaviri 1.000/100 mg<br>tvisvar sinnum á sólarhring og<br>saquinaviri/darunaviri/ritonaviri<br>1.000/400/100 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring.<br>Darunavir: samanburður á<br>darunaviri/ritonaviri 400/100 mg<br>tvisvar sinnum á sólarhring og<br>darunaviri/ritonaviri 400/100 mg<br>samhliða saquinaviri 1.000 mg<br>tvisvar sinnum á sólarhring. | Ekki er mælt með samhliða notkun<br>darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum<br>skömmtum, með saquinaviri.                                                                                                                                                                                       |
| <b>HIV próteasahemlar - ásamt samhliða gjöf ritonavirs í lágum skömmtum<sup>†</sup></b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring<br><br><br>Lopinavir/ritonavir<br>533/133,3 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring | lopinavir AUC ↑ 9%<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23%<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2%<br>darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup><br>lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13%<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11%<br>darunavir AUC ↓ 41%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%<br><sup>‡</sup> byggir á gildum sem ekki eru<br>aðlöguð skömmtum                                                                                                                                                   | Vegna þess að útsetning (AUC) fyrir<br>darunaviri minnkar um 40% hafa<br>hæfilegir skammtar af samsetningunni<br>ekki verið ákvarðaðir. Þess vegna má<br>ekki nota darunavir, ásamt ritonaviri í<br>lágum skömmtum, samhliða<br>samsetningu lyfjanna<br>lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3). |
| <b>CCR5 BLOKKAR</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Maraviroc<br>150 mg á tvisvar<br>sinnum á sólarhring                                                                                           | maraviroc AUC ↑ 305%<br>maraviroc C <sub>min</sub> ND<br>maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129%<br>darunavir, ritonavir þétni var<br>sambærileg við það sem áður hafði<br>sést (historical data)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Skammtur maraviroc skal vera<br>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring<br>þegar það er gefið samhliða<br>darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum<br>skömmtum.                                                                                                                                       |

| <b>ALFA-1 ADRENVIRKUR VIÐTAKABLOKKI</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alfuzósín                                                                               | Fræðilega er búist við að darúnavír auki þéttni alfúzósíns í blóðvökva (CYP3A-hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Samhliða lyfjagjöf darúnavír og lítilla skammta af ritónavír og alfúzósíni er frábending (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>SVÆFINGALYF</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Alfentanil                                                                              | Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður fyrir tilstilli CYP3A og darunavírs, ásamt ritonavíri í lágum skömmtum, gæti því hamlað það.                                                                                                                                                                                                                                                           | Samhliða notkun með darunavíri, ásamt ritonavíri í lágum skömmtum, getur leitt til þess að minnka þarf skammta alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarþælingu.                                                                                                                                                          |
| <b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Disopyramid<br>Flecainid<br>Lidocain (til altækrar notkunar)<br>Mexiletin<br>Propafenon | Ekki rannsakað. Búist er við að darunavír 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 darunavíri, ásamt ritonavíri í lágum skömmtum.<br><br>Ekki má nota darunavír, ásamt ritonavíri í lágum skömmtum, samhliða amiodaroni, bepridili, dronedaroni, ivabradini, quinidini og ranolazini (sjá kafla 4.3). |
| Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Quinidin<br>Ranolazin               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Digoxin<br>0,4 mg stakur skammtur                                                       | digoxin AUC ↑ 61%<br>digoxin C <sub>min</sub> ND<br>digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>(↑ digoxin vegna líklegar hömlunar á P-gp)                                                                                                                                                                                                                                                                 | Vegna þess hve þröngt skammtabil digoxíns er, er mælt með að í upphafi sé gefinn minnsti mögulegur skammtur digoxíns, ef digoxin er gefið sjúklingum sem eru í meðferð með darunavíri/ritonavíri. Stækka skal skammt digoxíns gætilega til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum, samtímis því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.          |
| <b>SÝKLALYF</b>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Clarithromycin<br>500 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                    | clarithromycin AUC ↑ 57%<br>clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174%<br>clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26%<br>#darunavír AUC ↓ 13%<br>#darunavír C <sub>min</sub> ↑ 1%<br>#darunavír C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>Þéttni umbrotsefnisins 14-OH-clarithromycíns var ekki mælanleg við samhliða gjöf darunavírs/ritonavírs.<br>(↑ clarithromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar) | Gæta skal varúðar þegar clarithromycin er gefið samhliða darunavíri, ásamt ritonavíri í lágum skömmtum.<br><br>Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum clarithromycíns.                                                                                                                                  |
| <b>SEGAVERNARLYF/BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Apixaban<br>Rivaroxaban                                                                 | Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs darunavírs og þessara segavarnarlyfja auki þéttni segavarnarlyfsins. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                | Ekki er mælt með notkun örvaðs darunavírs 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<br>Edoxaban                       | dabigatran etexilat (150 mg):<br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg</u><br><u>stakur skammtur:</u><br>dabigatran AUC ↑ 72%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%<br><br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg einu</u><br><u>sinni á sólarhring:</u><br>dabigatran AUC ↑ 18%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22% | Darunavir/ritonavir:<br>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 (CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                     | Ekki má nota örvað darunavir samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Clopidogrel                                           | Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels með örvuðu darunaviri dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.                                                                                                           | Samhliðanotkun clopidogrels og örvaðs darunavirs er ekki ráðlögð.<br><br>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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>FLOGAVEIKILYF</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Fenobarbital<br>Fenytoin                              | Ekki rannsakað. Búist er við að fenobarbital og fenytoin minnki plasmabéttni darunavirs og lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess.<br>(hvötun á CYP450 ensímum)                                                                                                                                   | Ekki ætti að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Carbamazepin<br>200 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring | carbamazepin AUC ↑ 45%<br>carbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54%<br>carbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                 | Ekki eru ráðlagðar skammtabreytingar af darunavir/ritonavir. Ef þörf er á samhliða meðferð með darunavir/ritonavir 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 darunavir/ritonavir. |
| 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 clonazepam.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| <b>GEÐDEYFÐARLYF</b>                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Paroxetin<br/>20 mg einu sinni á sólarhring</p> <p>Sertralin<br/>50 mg einu sinni á sólarhring</p> <p>Amitriptylin<br/>Desipramin<br/>Imipramin<br/>Nortriptylin<br/>Trazodon</p> | <p>paroxetin AUC ↓ 39%<br/>paroxetin C<sub>min</sub> ↓ 37%<br/>paroxetin C<sub>max</sub> ↓ 36%<br/>#darunavir AUC ↔<br/>#darunavir C<sub>min</sub> ↔<br/>#darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>sertralin AUC ↓ 49%<br/>sertralin C<sub>min</sub> ↓ 49%<br/>sertralin C<sub>max</sub> ↓ 44%<br/>#darunavir AUC ↔<br/>#darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6%<br/>#darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Samhliða notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, og þessara geðdeyfðarlyfja getur aukið þéttni geðdeyfðarlyfjanna (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)</p> | <p>Ef geðdeyfðarlyf eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, er ráðlagt að stilla skammta 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 lágu skömmtum, með tilliti til svörunar við geðdeyfðarlyfinu.</p> <p>Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, og þessara geðdeyfðarlyfja og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.</p> |
| <b>ÓGLEÐISTILLANDI LYF</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Domperidon                                                                                                                                                                           | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu darunaviri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>SVEPPALYF</b>                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Voriconazol                                                                                                                                                                          | Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols. (hvötun á CYP450 ensínum)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ekki ætti að nota voriconazol samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Fluconazol<br/>Isavuconazol<br/>Itraconazol<br/>Posaconazol</p> <p>Clotrimazol</p>                                                                                                | <p>Ekki rannsakað. Darunavir getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið þéttni darunavirs. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)</p> <p>Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og darunavirs ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, getur aukið plasmabéttni darunavirs og/eða clotrimazols. Darunavir AUC<sub>24klst</sub> ↑ 33% (byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis)</p>                                                                                                                         | <p>Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Þegar samhliðagjafir er þörf skal sólarhringsskammtur af itraconazoli ekki vera stærri en 200 mg.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Colchicin                                                                                                                                                                            | Ekki rannsakað. Samhliða notkun colchicins og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, getur aukið útsetningu fyrir colchicini. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ráðlagt er að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum (sjá kafla 4.3 og 4.4).                                                                                                                                                                                                                                              |

| <b>MALARIULYF</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artemeter/lumefantrín<br>80/480 mg,<br>6 skammtar við 0, 8,<br>24, 36, 48 og 60 klst. | artemeter AUC ↓ 16%<br>artemeter C <sub>min</sub> ↔<br>artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>dihydroartemisinin AUC ↓ 18%<br>dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>lumefantrín AUC ↑ 175%<br>lumefantrín C <sub>min</sub> ↑ 126%<br>lumefantrín C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Nota má darunavir og artemeter/lumefantrín samhliða án skammtaaðlögunar, hins vegar skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantrín.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Rifampicin<br>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 darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.<br><br>Ekki má nota rifampicin samhliða samsettri meðferð með darunaviri og ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Rifabutin<br>150 mg einu sinni<br>annan hvern<br>sólarhring                           | rifabutin AUC <sup>**</sup> ↑ 55%<br>rifabutin C <sub>min</sub> <sup>**</sup> ↑ ND<br>rifabutin C <sub>max</sub> <sup>**</sup> ↔<br>darunavir AUC ↑ 53%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39%<br><sup>**</sup> summa virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25- <i>O</i> -desacetyl umbrotsefni)<br><br>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 darunavir/ritonavir (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og var aukning útsetningar á sólarhring fyrir virka umbrotsefninu 25- <i>O</i> -desacetyl rifabutini u.þ.b. 10-föld. AUC fyrir summu virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25- <i>O</i> -desacetyl umbrotsefni) jókst auk þess 1,6-falt en C <sub>max</sub> hélst sambærilegt.<br>Ekki liggja fyrir gögn varðandi samanburð við 150 mg einu sinni á sólarhring viðmiðunarskammt. | 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.<br>Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV sýktum sjúklingum.<br>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 lyfjahvarfalkans á þessi 75% skammtaminnkun einnig við ef sjúklingar fá rifabutin í öðrum skömmtum en 300 mg/sólarhring. |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | (Rifabutin er hvati og hvarfefni CYP3A.) Aukin almenn útsetning fyrir darunaviri sást þegar darunavir ásamt 100 mg af ritonaviri var gefið samhliða rifabutini (150 mg einu sinni annan hvern sólarhring). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>KRABBAMEINSLYF</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastin<br>Vincristin                          | Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmáþéttni hjá þessum krabbameinslyfjum. (CYP3A hömlun)                                                                                                   | Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem tengjast venjulega þessum lyfjum. Gæta skal varúðar þegar eitt þessara krabbameinslyfja er gefið samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. |
| Everolimus<br>Irinotecan                                                    |                                                                                                                                                                                                            | Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus eða irinotecans og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                                                                                                      |
| <b>SEFANDI LYF/GEDROFSLYF</b>                                               |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Quetiapin                                                                   | Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmáþéttni þessa gedrofslyfs. (CYP3A hömlun)                                                                                                              | Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða quetiapini þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapini. Aukin þéttni quetiapins getur leitt til dás (sjá kafla 4.3)                                                                                                               |
| Perphenazin<br>Risperidon<br>Thioridazin                                    | Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmáþéttni þessara gedrofslyfja. (CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)                                                                                       | Vera má að minnka þurfi skammta þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                                                                                             |
| Lurazidon<br>Pimozid<br>Sertindol                                           |                                                                                                                                                                                                            | Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða lurasidoni, pimozidi eða sertindoli (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                           |
| <b>β-BLOKKAR</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Carvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol                                         | Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmáþéttni þessara β-blokka. (CYP2D6 hömlun)                                                                                                              | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun darunavirs og β-blokka. Íhuga skal að minnka skammta β-blokkans.                                                                                                                                                                                                |
| <b>KALSÍUMGANGALOKAR</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Amlodipin<br>Diltiazem<br>Felodipin<br>Nicardipin<br>Nifedipin<br>Verapamil | Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hækki plasmaþéttni kalsíumgangaloka. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)                                                       | Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðarverkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                                                               |

| <b>BARKSTERAR</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Barksterar sem eru aðallega umbrotnir af CYP3A (þar á meðal betametason, budesoníð, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon) | <p>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 fluticasonpropionats 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 almennum (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 almennrar útsetningar fyrir fluticasoni á plasmabéttni ritonavirs eru óþekkt.</p> <p>Aðrir barksterar: Milliverkanir ekki rannsakaðar. Þéttni þessara lyfja í blóðvökva kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með darunavir ásamt litlum skömmtum af ritonavir, sem leiðir af sér minnkaða þéttni kortisóls í sermi.</p> | <p>Samhliða notkun darunavir, lítilla skammta af ritonavir og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur aukið hættu á almennum barksteraáhrifum, þar á meðal Cushings-heilkenni og nýrnahettubælingu.</p> <p>Ekki er mælt með samhliða notkun barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúkling vegi þyngra en áhættan, í slíkum tilfellum ætti að fylgjast með sjúklingnum m.t.t. almennra barksteraáhrifa.</p> <p>Íhuga ætti aðra barkstera þar sem umbrot eru minna háð CYP3A, t.d. beklometason, sérstaklega ef um langtíma meðferð er að ræða.</p> |
| Dexametason (til almennrar verkunar)                                                                                                | Ekki rannsakað. Dexametason getur minnkað plasmabéttni darunavirs. (CYP3A hvötun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til almennrar (systemic) verkunar samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Bosentan                                                                                                                            | <p>Ekki rannsakað. Samhliða notkun bosentans og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, getur aukið plasmabéttni bosentans.</p> <p>Búast má við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (CYP3A virkjun)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>NS3-4A próteasahemlar</b>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Elbasvir/grazoprevir                                                                                                                | Darúnavir ásamt ritonavir í litlum skömmtum getur aukið útsetningu grazoprevir. (Hömlun með CYP3A og OATP1B).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Samhliða notkun darúnavir og lítilla skammta af ritonavir og elbasvir/grazoprevir er frábending (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<br>(jónsmessurunni,<br>St. John's wort,<br><i>Hypericum<br/>perforatum</i> ) | Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs og ritonavirs. (CYP450 hvötun)                                                                            | Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort <i>Hypericum perforatum</i> ). 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 REDUCTASHEMLAR                                                                     |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                                   | Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. (CYP3A hömlun) | Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Atorvastatin<br>10 mg einu sinni á sólarhring                                               | atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt<br>atorvastatin $C_{min}$ ↑ ≈ 5,5-10 falt<br>atorvastatin $C_{max}$ ↑ ≈ 2 falt<br>#darunavir/ritonavir                                                      | Þegar nota þarf atorvastatin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu 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<br>40 mg stakur skammtur                                                        | pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup><br>pravastatin $C_{min}$ ND<br>pravastatin $C_{max}$ ↑ 63%<br><sup>¶</sup> allt að 5-föld aukning sást hjá litlum undirhópi                          | Þegar nota þarf pravastatin og darunavir ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulegu skammti pravastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst, samtímis því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.                                                                                                                                                                                                        |
| Rosuvastatin<br>10 mg einu sinni á sólarhring                                               | rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup><br>rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 144% <sup>  </sup><br><sup>  </sup> samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri                              | Þegar nota þarf rosuvastatin og darunavir ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulegu 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).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| H <sub>2</sub> -VIÐTAKABLOKKAR                                                              |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ranitidin<br>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                             | #darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{min}$ ↔<br>#darunavir $C_{max}$ ↔                                                                                                                    | Nota má darunavir, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| <b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclosporin<br>Sirolimus<br>Tacrolimus<br><br>Everolimus                                | Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum eykst við samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                 | Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.                                                                                                                                                                              |
| <b>BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Salmeterol                                                                              | Ekki rannsakað. Samhliða notkun salmeterols og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum, getur aukið plasmabéttni salmeterols.                                                                                                                                                                                                     | Ekki er mælt með notkun salmeterols samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágu skömmtum. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtækt.                                                                                                                    |
| <b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Metadon<br>einstaklingsbundinn<br>skammtur frá 55 mg til 150 mg einu sinni á sólarhring | R(-) metadon AUC ↓ 16%<br>R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%                                                                                                                                                                                                                                   | Ekki er þörf á að stilla skammt metadons af þegar samhliða notkun með darunavir/ritonavir hefst. Hins vegar gæti verið þörf á auknum skammti af metadoni þegar lyfin eru gefin samhliða í lengri tíma vegna örvunar á umbrotum af völdum ritanovirs. Því er mælt með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að stilla viðhaldsmeðferð af hjá sumum sjúklingum. |
| Buprenorphin/<br>naloxon<br>8/2 mg–16/4 mg einu sinni á sólarhring                      | buprenorphin AUC ↓ 11%<br>buprenorphin C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorphin C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>norbuprenorphin AUC ↑ 46%<br>norbuprenorphin C <sub>min</sub> ↑ 71%<br>norbuprenorphin C <sub>max</sub> ↑ 36%<br>naloxon AUC ↔<br>naloxon C <sub>min</sub> ND<br>naloxon C <sub>max</sub> ↔                                         | 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<br>Oxycodon<br>Tramadol                                                        | Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað darunavir aukið plasmabéttni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/edá CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara verkjalyfja.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Drospirenon<br>Ethinylestradiol<br>(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.                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ethinylestradiol<br>Noretindron<br>35 µg/1 mg einu sinni á sólarhring                   | etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup><br>noretindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> með darunaviri/ritonaviri | Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf, sem grundvallast á estrogeni, eru notuð samhliða darunaviri ásamt ritonaviri í lágu skömmtum.<br><br>Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts.                                                  |
| <b>ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI</b>                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Naloxegol                                                                               | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ekki má nota örvað darunavir samhliða naloxegoli.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| <b>FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Til meðhöndlunar á rístruflunum<br>Avanafil<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil | Í milliverkanarannsókn <sup>#</sup> kom fram sambærileg almenn (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 avanafil samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra PDE-5 hemla, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Ef við á að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum 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 lungna-slagæðaháþrýstingi<br>Sildenafil<br>Tadalafil              | Ekki rannsakað. Samhliða notkun sildenafilis eða tadalafils, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið plasmabéttni sildenafilis eða tadalafils.<br>(CYP3A hömlun)                                 | Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. 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 darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3).<br>Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. |
| <b>PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Omeprazol<br>20 mg einu sinni á sólarhring                                           | <sup>#</sup> darunavir AUC ↔<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                              | Nota má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða prótónupumpuhemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| <b>RÓANDI LYF/SVEFNLYF</b>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Buspiron<br>Clorazepat<br>Diazepam<br>Estazolam<br>Flurazepam<br>Midazolam (gefið með inndælingu)<br>Zolpidem<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Midazolam (til inntöku)<br>Triazolam | 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.<br><br>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 proteasahemla benda til þess að plasmabéttni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt. | Mælt er með klínísku eftirliti við notkun darunavirs samhliða þessum róandi lyfjum/svefnlyfjum og íhuga skal að minnka skammta róandi lyfjanna/svefnlyfjanna.<br><br>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.<br><br>Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3). |
| <b>MEÐFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Dapoxetin                                                                                                                                                                                 | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ekki má nota örvað darunavir samhliða dapoxetini.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ÞVAGFÆRALYF</b>                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fesoterodin<br>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 eða 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 brjóstagið

### Meðganga

Þegar tekin er ákvörðun um um notkun andreróveirulyfja 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 dýrarrannsóknum 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. Dýrarrannsóknir 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.

## Brjóstagjöf

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

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

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 lágu 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 sem 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 svipaðar 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.

#### Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

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).

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

| MedDRA flokkun eftir líffærum<br>Tíðniflokkun | Aukaverkun                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</i> |                                                                                                                                                                                                     |
| Sjaldgæfar                                    | herpes simplex                                                                                                                                                                                      |
| <i>Blóð og eitlar</i>                         |                                                                                                                                                                                                     |
| Sjaldgæfar                                    | blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð                                                                                                                                            |
| Mjög sjaldgæfar                               | aukinn fjöldi rauðkyrninga                                                                                                                                                                          |
| <i>Ónæmiskerfi</i>                            |                                                                                                                                                                                                     |
| Sjaldgæfar                                    | heilkeni endurvirkjunar ónæmis, (lyfja) ofnæmi                                                                                                                                                      |
| <i>Innkirtlar</i>                             |                                                                                                                                                                                                     |
| Sjaldgæfar                                    | skjaldvakabrestur, hækkun á stýrihormóni skjaldkirtils í blóði                                                                                                                                      |
| <i>Efnaskipti og næring</i>                   |                                                                                                                                                                                                     |
| Algengar                                      | sykursýki, blóðþríglýseríðahækkun, blóð-kólesterólhækkun, blóðfituhækkun                                                                                                                            |
| Sjaldgæfar                                    | þvagsýrugigt, lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækkun háþéttuþróteína, aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktat dehýdrógenasa í blóði |
| <i>Geðræn vandamál</i>                        |                                                                                                                                                                                                     |
| Algengar                                      | svefnleysi                                                                                                                                                                                          |
| Sjaldgæfar                                    | þunglyndi, vistarfíring, 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, athyglis truflanir, skert minni, svefndrungi                                                                              |
| 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 völundarhús</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, kviðverkir, 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, varaþurrkur, skán á tungu                                                                                                                                                                           |
| <i>Lifur og gall</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| Algengar                                 | hækkun alanin aminotransferasa,                                                                                                                                                                                                        |
| Sjaldgæfar                               | lifrabólga, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), fitulifur, lifrarstækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartat aminotransferasa hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalíss fosfata í blóði, hækkun gamma-glutamyltransferasa |
| <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, nætusviti, hárlos, bólur, þurr húð, mislitun nagla                                                                                                    |
| Mjög sjaldgæfar                          | lyfjaútbrot með eósíníklafjöld 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 <sup>§</sup>                                                                                                                          |
| <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, verkur                                                                      |
| Mjög sjaldgæfar                                          | kuldahrollur, óeðlilegar tilfinningar, vefþurrkur                                                                                                                     |

<sup>§</sup> 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 aukaverkunar

##### *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 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 útbrotanna sem rannsakendur töldu vera lyfjatengd var svipuð. Tíðni útbrotanna (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 útbrotanna 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).

##### *Efnaskipta breytur*

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

##### *Vandamál í stoðkerfi*

Greint hefur verið frá auknu CPK, vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun próteasaþemla, 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 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 andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (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 andretróveiru próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

### Börn

Mat á öryggi hjá börnum er byggt á greiningu gagna um öryggi, eftir 48 vikur, úr þremur II. stigs rannsóknum. 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 lifrartansaminösum 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 Ofskömmtnun**

Reynsla af bráðri ofskömmtnun 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 ofskömmtnun með darunaviri. Meðferð við ofskömmtnun 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: Veirusýkingalyf til almennrar (systemic) verkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE10.

#### Verkunarháttur

Darunavir hamlar tvíliðumyndun og hvetjandi virkni HIV-1 próteasa ( $K_D = 4,5 \times 10^{-12} \text{M}$ ). 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-frumulínunum, einkjarna frumum úr útæðablóði manna og einkjörn-ungum/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 upp-runalegum stofnum úr hópi O, með  $EC_{50}$  gildi á bilinu frá < 0,1 til 4,3 nM.

Þessi  $EC_{50}$  gildi eru vel undir þéttnibilinu 87  $\mu\text{M}$  til > 100  $\mu\text{M}$ , sem hefur eiturveðanir 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 amínósýruútskiptingar (substitutions) í próteasageninu. Ekki var hægt að skýra minnkað næmi veira fyrir darunaviri í valrannsókninni með þessum próteasastökkbreytingum.

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 lágu 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 veirufræðilegum meðferðarþresti 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 veirufræðilegan meðferðarþrest við endapunkt í *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN* rannsóknum.

|                                                                                                                                                                                           | ARTEMIS<br>Vika 192                                                          | ODIN<br>Vika 48                                                           |                                                                                  | TITAN<br>Vika 48                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                           | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=343 | Darunavir/ ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=294 | Darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=296 | Darunavir/ ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=298 |
| Heildarfjöldi með<br>veirufraðilegan<br>meðferðarrest <sup>a</sup> , n (%)                                                                                                                | 55 (16,0%)                                                                   | 65 (22,1%)                                                                | 54 (18,2%)                                                                       | 31 (10,4%)                                                                    |
| Þátttakendur með<br>veiruaukningu á ný                                                                                                                                                    | 39 (11,4%)                                                                   | 11 (3,7%)                                                                 | 11 (3,7%)                                                                        | 16 (5,4%)                                                                     |
| Þátttakendur sem<br>meðferðin verkaði<br>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<br>stökkbreytingar <sup>b</sup> við endapunkt, n/N                                        |                                                                              |                                                                           |                                                                                  |                                                                               |
| Frumkomnar<br>(meiriháttar)<br>próteasahemla-<br>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<br>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                                                                          |

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> 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 veirumagnsaukninga í *ARTEMIS* rannsókninni.

### Klínískar niðurstöður

Fullorðnir sjúklingar

Varðandi klínískar niðurstöður um sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Darunavir Viatrix 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 andretróveirulyfjum

Staðfesting á verkun darunavirs ásamt ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring), hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, byggist á greiningu upplýsinga eftir 96 vikna meðferð í *TITAN*, III. stigs rannsókn á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum en höfðu ekki notað lopinavir, greiningu eftir 48 vikna meðferð í *ODIN*, III. stigs rannsókn á sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð og voru með engar DRV-RAM

og greiningu á upplýsingum eftir 96 vikna meðferð í IIb. stigs rannsóknunum *POWER* 1 og 2 á sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með andretrovíryfjum og voru með ónæmi fyrir prótesahemlum á háu stigi.

**TITAN** er slembiröðuð, opin III. stigs 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 andretrovíryfjum en hafa ekki notað lopinavir. Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstendur af a.m.k. 2 andretrovíryfjum (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.

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

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>b</sup> Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

<sup>c</sup> Það reiknast sem meðferðarbrestur 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 III. stigs 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 andretrovírumedferð, 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).

| ODIN                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Niðurstöður</i>                                                                                                                                                                                                                                                                           | Darunavir/ritonavir<br>800/100 mg einu sinni á dag<br>+ OBR<br>N=294                                                                                                  | Darunavir/ritonavir<br>600/100 mg tvisvar sinnum á<br>dag + OBR<br>N=296                                                                                              | Munur milli<br>meðferða<br>(95% öryggismörk<br>fyrir mun)                                                                                                                                                                       |
| HIV-1 RNA<br>< 50 eintök/ml <sup>a</sup><br>Upphafsgildi HIV-<br>1<br>RNA (eintök/ml)<br>< 100.000<br>≥ 100.000<br>Upphafsgildi<br>CD4+<br>frumutalningar (x<br>10 <sup>6</sup> /L)<br>≥ 100<br>< 100<br>HIV-1<br>setraðarþyrping<br>Tegund B<br>Tegund AE<br>Tegund C<br>Aðrar <sup>c</sup> | 72,1% (212)<br><br>77,6% (198/255)<br>35,9% (14/39)<br><br>75,1% (184/245)<br>57,1% (28/49)<br><br>70,4% (126/179)<br>90,5% (38/42)<br>72,7% (32/44)<br>55,2% (16/29) | 70,9% (210)<br><br>73,2% (194/265)<br>51,6% (16/31)<br><br>72,5% (187/258)<br>60,5% (23/38)<br><br>64,3% (128/199)<br>91,2% (31/34)<br>78,8% (26/33)<br>83,3% (25/30) | 1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup><br><br>4,4% (-3,0; 11,9)<br>-15,7% (-39,2; 7,7)<br><br>2,6% (-5,1; 10,3)<br>-3,4% (-24,5; 17,8)<br><br>6,1% (-3,4; 15,6)<br>-0,7% (-14,0; 12,6)<br>-6,1% (-2,6; 13,7)<br>-28,2% (-51,0; -<br>5,3) |
| Meðalbreyting frá<br>upphafsgildi CD4+<br>frumutalningar<br>(x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>                                                                                                                                                                                              | 108                                                                                                                                                                   | 112                                                                                                                                                                   | -5 <sup>d</sup> (-25; 16)                                                                                                                                                                                                       |

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>b</sup> Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

<sup>c</sup> Setraðarþyrpingar (clades) A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF og CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Munur á meðaltali

<sup>e</sup> 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 ónæmi (DRV-RAM) eða HIV-1 RNA ≥ 100.000 eintök/ml eða CD4+ frumutalningu < 100 frumur x 10<sup>6</sup>/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 nukleósíð 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.

| Sameinaðar upplýsingar úr POWER 1 og POWER 2                                                          |                                                                                  |                                     |                                         |                                                                                  |                                     |                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                       | Vika 48                                                                          |                                     |                                         | Vika 96                                                                          |                                     |                                      |
| Niðurstöður                                                                                           | Darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum<br>á sólarhring<br>n=131 | Saman-<br>burðar-<br>hópur<br>n=124 | Munur milli<br>meðferða                 | Darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum<br>á sólarhring<br>n=131 | Saman-<br>burðar-<br>hópur<br>n=124 | Munur milli<br>meðferða              |
| HIV RNA<br>< 50 eintök/ml <sup>a</sup>                                                                | 45,0%<br>(59)                                                                    | 11,3%<br>(14)                       | 33,7%<br>(23,4%;<br>44,1%) <sup>c</sup> | 38,9%<br>(51)                                                                    | 8,9%<br>(11)                        | 30,1%<br>(20,1; 40,0) <sup>c</sup>   |
| Meðalbreyting<br>á CD4+ frumu-<br>talningu frá<br>upphafsgildi<br>(x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>b</sup> | 103                                                                              | 17                                  | 86<br>(57; 114) <sup>c</sup>            | 133                                                                              | 15                                  | 118<br>(83,9;<br>153,4) <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>b</sup> Síðasta mat sem fór fram

<sup>c</sup> 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).

*Hlutfall sjúklinga með svörun (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í viku 24) við darunaviri ásamt ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) samkvæmt arfgerð í upphafi<sup>a</sup>, 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 <sup>a</sup> |                |               |               | Margföldun DRV í upphafi <sup>b</sup> |                |               |             |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------------------------------|----------------|---------------|-------------|
| Svörun (HIV-1<br>RNA < 50 eintök/ml<br>í viku 24)<br>%, n/N                           | Öll gildi                                    | 0-2            | 3             | ≥ 4           | Öll gildi                             | ≤ 10           | 10-40         | > 40        |
| Allir sjúklingar                                                                      | 45%<br>455/1.014                             | 54%<br>359/660 | 39%<br>67/172 | 12%<br>20/171 | 45%<br>455/1.014                      | 55%<br>364/659 | 29%<br>59/203 | 8%<br>9/118 |
| Sjúklingar sem nota<br>ekki ENF/eru ekki<br>að nota ENF í fyrsta<br>sinn <sup>c</sup> | 39%<br>290/741                               | 50%<br>238/477 | 29%<br>35/120 | 7%<br>10/135  | 39%<br>290/741                        | 51%<br>244/477 | 17%<br>25/147 | 5%<br>5/94  |
| Sjúklingar sem eru<br>að nota ENF í fyrsta<br>sinn <sup>d</sup>                       | 60%<br>165/273                               | 66%<br>121/183 | 62%<br>32/52  | 28%<br>10/36  | 60%<br>165/273                        | 66%<br>120/182 | 61%<br>34/56  | 17%<br>4/24 |

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

<sup>b</sup> margföldun (fold change) á EC<sub>50</sub>

<sup>c</sup> „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

<sup>d</sup> „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 Viatrix 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, II. stigs 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). Veirusvörun var skilgreind sem lækun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma um a.m.k. 1,0 log<sub>10</sub> 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.

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

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím.

<sup>b</sup> 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 II. stigs 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 svörun, 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).

| ARIEL                                                            |                          |                           |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Niðurstöður í viku 48                                            | Darunavir/ritonavir      |                           |
|                                                                  | 10 kg til < 15 kg<br>N=5 | 15 kg til < 20 kg<br>N=16 |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>                            | 80,0% (4)                | 81,3% (13)                |
| CD4+ breyting í prósentum frá upphafsgildi <sup>b</sup>          | 4                        | 4                         |
| Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafsgildi <sup>b</sup> | 16                       | 241                       |

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím.

<sup>b</sup> 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 hóp) á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu. Veirufræðileg svörun viðhélst hjá báðum hópunum allt rannsóknartímabilið. Engin smit frá móður til barns komu 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 samanborið við þekktar upplýsingar um öryggi darunavirs/ritonavirs hjá HIV-1 sýktum fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

## **5.2 Lyfjahlvörf**

Lyfjahlvörf 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 samanborið við heilbrigða einstaklinga með hærri þéttni  $\alpha_1$ -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 umbrotnar 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 almennrar 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  $\alpha_1$ -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 umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP kerfisins í lifur og nær eingöngu með isoensíminu CYP3A4.  $^{14}\text{C}$ -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 <sup>14</sup>C-darunaviri ásamt ritonaviri, komu um það bil 79,5% af gefnum skammti af <sup>14</sup>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 líkamspýngd 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 þýngd 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 andretrovírameðferð, 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 darunavir ónæmi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur x 10<sup>6</sup>/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 þýngd 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 þýngd hjá börnum sem vógu a.m.k. 15 kg og höfðu annaðhvort fengið andretrovírameðferð eða ekki en eru ekki 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 10<sup>6</sup>/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  $^{14}\text{C}$ -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 lifrastarfsemi

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 lifrastarfsemi 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 lifrastarfsemi 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.

| Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 600/100 mg tvisvar á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu |                                               |                                    |                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)                                                                                                                                              | Annar þriðjungur meðgöngu (n=12) <sup>a</sup> | Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=12) | Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=12) |
| C <sub>max</sub> , ng/ml                                                                                                                                                                             | 4.668 ± 1.097                                 | 5.328 ± 1.631                      | 6.659 ± 2.364                     |
| AUC <sub>12klst</sub> , ng.klst./ml                                                                                                                                                                  | 39.370 ± 9.597                                | 45.880 ± 17.360                    | 56.890 ± 26.340                   |
| C <sub>min</sub> , ng/ml                                                                                                                                                                             | 1.922 ± 825                                   | 2.661 ± 1.269                      | 2.851 ± 2.216                     |

<sup>a</sup> n=11 fyrir AUC<sub>12klst</sub>

| Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluti 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 <sub>max</sub> , ng/ml                                                                                                                                                                                | 4.964 ± 1.505                    | 5.132 ± 1.198                      | 7.310 ± 1.704                     |
| AUC <sub>24klst</sub> , ng.klst./ml                                                                                                                                                                     | 62.289 ± 16.234                  | 61.112 ± 13.790                    | 92.116 ± 29.241                   |
| C <sub>min</sub> , 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<sub>max</sub>, AUC<sub>12klst</sub> og C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub> og AUC<sub>12klst</sub> fyrir heildar darunavir 18% og 16% lægri og gildi C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24klst</sub> og C<sub>min</sub> 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 markliffærin 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 Lagerhans 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 markliffærum 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 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 var 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 rottna 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 sambærilegar 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 tölfraðilega marktækri hækkun nýgengis nokkurra annarra góðkynja eða illkynja æxla í músum eða rottum. Talið er að þau lifrarfrumu- og skjaldkirtils-krabbamein sem komu fram hjá nagdýrum hafi takmarkað gildi fyrir menn. Endurteknar gjafir darunavirs hjá rottum ollu virkjun á ensímum í lifrarfrymisögnum og auknu brothvarfi skjaldkirtils-hormóns, 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 (nýrapípnaskemmd) og rottum (langvinnur, framsækinn nýrnakvilli).

Darunavir var ekki stökkbreytandi og hafði ekki eiturverkandi áhrif á erfðafni 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

Vatnsfri kísilkvoða  
Örkristallaður sellulósi  
Crospovidon  
Natríumsterkjuglýkólat  
Hýprómellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól  
Talkúm

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Geymsluþol eftir að HDPE-glasið hefur fyrst verið opnað: 100 dagar.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

#### Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnupakkning úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/ál-pólývínýlidenklóríði sem inniheldur 480 töflur og 480x1 töflur.

Þynnupakkning úr kaldpressuðu pólývínýlklóríði/áli/ál-OPA sem inniheldur 480 töflur og 480x1 töflur.

Pakkning með HDPE-glasi með skrúftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 480 töflur.

#### Darunavir Viatris 150 mg filmhúðaðar töflur

Pynnupakkning úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/ál-pólývínýlidenklóríði sem inniheldur 240 töflur og 240x1 töflur.

Pynnupakkning úr kaldpressuðu pólývínýlklóríði/áli/ál-OPA sem inniheldur 240 töflur og 240x1 töflur.

Pakkning með HDPE-glasi með skrúftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 60 og 240 töflur.

#### Darunavir Viatris 300 mg filmhúðaðar töflur

Pynnupakkning úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/ál-pólývínýlidenklóríði sem inniheldur 30, 60 og 120 töflur og 120x1 töflur.

Pynnupakkning úr kaldpressuðu pólývínýlklóríði/áli/ál-OPA sem inniheldur 30, 60 og 120 töflur og 120x1 töflur.

Pakkning með HDPE-glasi með skrúftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 30 og 120 töflur.

#### Darunavir Viatris 600 mg filmhúðaðar töflur

Pynnupakkning úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/ál-pólývínýlidenklóríði sem inniheldur 30 og 60 töflur og 60x1 töflur.

Pynnupakkning úr kaldpressuðu pólývínýlklóríði/áli/ál-OPA sem inniheldur 30 og 60 töflur og 60x1 töflur.

Pakkning með HDPE-glasi með skrúftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 30, 60, 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

#### Darunavir Viatris 75 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/16/1140/001

EU/1/16/1140/002

EU/1/16/1140/003

EU/1/16/1140/004

EU/1/16/1140/005

#### Darunavir Viatris 150 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/16/1140/006

EU/1/16/1140/007

EU/1/16/1140/008

EU/1/16/1140/009

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

Darunavir Viatris 300 mg filmuhúðaðar töflur

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

Darunavir Viatris 600 mg filmuhúðaðar töflur

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. janúar 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. september 2021

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.

## 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur  
Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 400 mg.

Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 800 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, um það bil 19,2 mm sinnum 9,6 mm að stærð, merktar „M“ á annarri hliðinni og „DV4“ á hinn hliðinni.

Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar sporöskjulaga tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, um það bil 21,2 mm sinnum 10,6 mm að stærð, merktar „M“ á annarri hliðinni og „DV8“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

Darunavir, gefið ásamt cobicistati, er ætlað til samsettrar meðferðar með öðrum andretrovírylfjum við HIV-1 veirusýkingu hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri sem vega minnst 40 kg) (sjá kafla 4.2).

Darunavir Viatris 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 andretrovírumedferð (sjá kafla 4.2).
- áður hafa fengið andretrovírumedferð, 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+ frumfjöldi  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/L$ . Þegar ákveðið er að hefja meðferð með darunaviri hjá þessum sjúklingum, sem áður hafa fengið andretrovírumedferð, 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 eða cobicistat 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 eða cobicistati (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

### Skammtar

Alltaf skal nota Darunavir til inntöku, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum, sem hafa 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 cobicistat eða ritonavir eftir því sem við á. Cobicistat er hvorki ætlað til notkunar tvisvar á dag né til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára sem vega minna en 40 kg.

#### *Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

Ráðlagður skammtur er 800 mg einu sinni á sólarhring tekið ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring eða 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring með mat. Nota má Darunavir Viatris 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<sup>+</sup> frumufjölda  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/L$  (sjá kafla 4.1), má nota skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt cobicistati 150 mg einu sinni á sólarhring eða ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat. Nota má darunavir 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 Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg eða 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 eða 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring með mat (hjá unglingum 12 ára eða eldri). Nota má Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt darunaviri hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

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

Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt darunaviri hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

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<sup>+</sup> frumufjölda  $\geq 100$  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 eða 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt cobicistati 150 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat (hjá unglingum 12 ára eða eldri). Nota má Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt darunaviri hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

- 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 Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 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 cobicistati eða ritonaviri sem taka á einu sinni á sólarhring, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan darunavir og cobicistat eða 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 cobicistat eða 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 Darunavir Viatris ásamt cobicistati eða 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 Darunavir Viatris ásamt cobicistati eða 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 darunavirs/ritonavirs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Cobicistat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru í nýrnaskilun og því er ekki hægt að gefa ráðleggingar um notkun darunavirs/cobicistats fyrir þessa sjúklinga.

Cobicistat hamlar píplaseytingu kreatíníns og getur aukið þéttni kreatíníns í sermi lítið eitt og dregið lítils háttar úr kreatínínúthreinsun. Því getur verið villandi að nota kreatínínúthreinsun sem mat á nýrnaútskilnaði. Því ætti ekki að nota cobicistat til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf darunavirs hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun sem er minni en 70 ml/mín. ef nauðsynlegt er að aðlaga skammta lyfs sem er gefið samhliða, vegna kreatínínúthreinsunar t.d. emtricitabin, lamivudin, tenofovir disoproxil (sem fumarat, fosfat eða súkkínat) og adefovir dipovoxil.

Upplýsingar um cobicistat má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

##### *Börn*

Darunavir á ekki að nota handa börnum

- yngri en 3 ára, vegna öryggis (sjá kafla 4.4 and 5.3), eða
- 15 kg eða léttari að þyngd því skammtur fyrir þann hóp hefur ekki verið ákvarðaður með nægjanlega stórum hópi sjúklinga (sjá kafla 5.1).

Darunavir ásamt cobicistati á ekki að nota handa börnum á aldrinum 3 til 11 ára sem vega < 40 kg því skammtur cobicistats til notkunar hjá þessum hópi hefur ekki verið ákvarðaður (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Darunavir Viatrix 400 mg og 800 mg töflur henta ekki fyrir þennan sjúklingahóp. Önnur lyfjaform eru fáanleg, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg töflur vegna ráðlagðra skammta fyrir börn.

#### *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.

#### Lyfjagjöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka Darunavir Viatrix, ásamt cobicistati eða 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 hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

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

Samhliðanotkun með einhverju af 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).
- Öflugir 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 brotthvarf 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, metýlergonovin)
- 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 400 mg eða 800 mg til inntöku, ásamt cobicistati eða 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 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  $\alpha_1$ -sýruglýkóprótein. Próteinbindingin er háð þéttni sem bendir til mettunar bindingarinnar. Því er ekki unnt að útiloka að lyf sem eru mikið bundin  $\alpha_1$ -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 ónæmi (DRV-RAMs) eða HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  eintök/ml eða CD4+ frumufjöldi  $< 100$  frumur  $\times 10^6/L$  (sjá kafla 4.2). Samhliða meðferð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð annarri en  $\geq 2$  nukleósíð-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).

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% lækun 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 klíníska 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 vilsublöðrum (exanthematous pustulosis). Hætta skal notkun darunavirs tafarlaust ef einkennum 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 klíníska darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með darunaviri/ritonavir. 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 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 einkennum eins og þreyta, lystarleysi, ógleði, gula, dökkt þvág, lifrareymsli, lifrarstækkun) hjá sjúklingum sem nota darunavir í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum 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 plasmapróteínum 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 píplaseytingar 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 liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasýki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasa-hemlum. 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 retróveirulyfjameðferð. 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 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 líkamsþyngdarstuðull) 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 sjálfsofnæmissjúkdómar (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 örvuðu 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 Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 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).

Darunavir Viatris inniheldur natríum

Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg filmhúðaðar töflur innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlausar.

## **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 lyfjahlvörf. 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 lyfjahlvörf 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 lyfjahlvörf)

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 lyfjahlvörf)

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 almennrar (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 almenn (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 milliverkunartöfluna fyrir neðan).

Heildaráhrif ritonavirs á lyfjahlvörf voru um það bil 14-falt aukin almenn (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 lyfjahlvörf (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 framlengt lyfhrif þeirra og aukaverkanir. Samhliða notkun darunavirs með ritonaviri með lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9 (svo sem warfarin) og CYP2C19 (svo sem metadon) getur leitt til minnkaðrar almennrar útsetningar fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stytt 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 almennri útsetningu fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stytt 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 geta orðið fyrir áhrifum af darunaviri sem er örvað með cobicistati

Leiðbeiningarnar sem eru gefnar fyrir darunavir sem er örvað með ritonaviri eru svipaðar leiðbeiningunum 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 lyfjahvarfabreyttur 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. Engin rannsóknanna 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 ( $\leftrightarrow$ ), undir ( $\downarrow$ ) eða yfir ( $\uparrow$ ) 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 darunavir til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliðanotkun.

| MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði                                                         | Milliverkun, miðhlutfallatöluþreying (%)                                                                                                                                                                                                                                                              | Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum                                                                                                                       |
| <b>HIV ANDRETRÓVEIRULYF</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                        |
| <i>Hemlar á flutning við sambættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                        |
| Dolutegravir                                                                             | dolutegravir AUC $\downarrow$ 22%<br>dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38%<br>dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11%<br>darunavir $\leftrightarrow$ *<br>* 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 lækun á þéttni darunavirs í plasma.                                                                                                                                                                                     | Áhrif raltegravirs á þéttni darunavirs í plasma virðast að svo stöddu ekki hafa klínískt mikilvægi. Gefa má örvað darunavir og raltegravir án þess að breyta skömmtum. |

| <b>Núkleósíð bakritahemlar (NRTIs)</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Didanosin<br>400 mg einu sinni á sólarhring                         | didanosin AUC ↓ 9%<br>didanosin C <sub>min</sub> ND<br>didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                 | Notkun örvaðs darunavirs og didanosins er möguleg án þess að aðlaga þurfi skammtinn.<br>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<br>245 mg einu sinni á sólarhring <sup>†</sup> | tenofovir AUC ↑ 22%<br>tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37%<br>tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24%<br>#darunavir AUC ↑ 21%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16%<br>(↑ tenofovir vegna áhrifa á MDR-1 flutning í nýrnapiplum)                                 | Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi eigi við þegar örvað darunavir er notað samhliða tenofovir disoproxil, einkum þegar um er að ræða sjúklinga með undirliggjandi almenning (systemic) sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eiturverkanir á nýru.<br><br>Darunavir, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta tenofovir disoproxils.                                                                                                                                                               |
| Emtricitabin/tenofovir alafenamid                                   | tenofovir alafenamid ↔<br>tenofovir ↑                                                                                                                                                                                                                                                      | Ráðlagður skammtur af emtricitabin/tenofovir alafenamidi er 200/10 mg einu sinni á sólarhring þegar það er notað ásamt örvuðu darunaviri.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Abacavir<br>Emtricitabin<br>Lamivudín<br>Stavudín<br>Zidovudín      | Ekki rannsakað. Vegna annarskonar brotthvarfsleiða hinna NRTI lyfjanna zidovudíns, emtricitabíns, stavudíns, lamivudíns, sem einkum skiljast út um nýru, og abacavirs sem ekki umbrotna 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.<br><br>Darunavir, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta emtricitabíns eða lamivudíns.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTIs)</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Efavirenz<br>600 mg einu sinni á sólarhring                         | efavirenz AUC ↑ 21%<br>efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17%<br>efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15%<br>(↑ efavirenz vegna CYP3A hömlunar)<br>(↓ darunavir vegna CYP3A hvötunar)                  | Vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með eiturverkunum á miðtaugakerfi í tengslum við aukna útsetningu fyrir efavirenz, þegar darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er notað samhliða efavirenz.<br><br>Efavirenz samhliða darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að C <sub>min</sub> 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).<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4). |

|                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etravirin<br>100 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                            | etravirin AUC ↓ 37%<br>etravirin $C_{min}$ ↓ 49%<br>etravirin $C_{max}$ ↓ 32%<br>darunavir AUC ↑ 15%<br>darunavir $C_{min}$ ↔<br>darunavir $C_{max}$ ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og etravirini 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, án þess að breyta skömmtum.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                                 |
| Nevirapin<br>200 mg á tvisvar sinnum á sólarhring                                          | nevirapin AUC ↑ 27%<br>nevirapin $C_{min}$ ↑ 47%<br>nevirapin $C_{max}$ ↑ 18%<br>#darunavir: þéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data)<br>(↑ nevirapin vegna CYP3A hömlunar)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og nevirapini, án þess að breyta skömmtum.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                                                                    |
| Rilpivirin<br>150 mg einu sinni á sólarhring                                               | rilpivirin AUC ↑ 130%<br>rilpivirin $C_{min}$ ↑ 178%<br>rilpivirin $C_{max}$ ↑ 79%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir $C_{min}$ ↓ 11%<br>darunavir $C_{max}$ ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Gefa má örvað darunavir og rilpivirin, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Próteasahemlar - án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágum skömmtum<sup>†</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Atazanavir<br>300 mg einu sinni á sólarhring                                               | atazanavir AUC ↔<br>atazanavir $C_{min}$ ↑ 52%<br>atazanavir $C_{max}$ ↓ 11%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{min}$ ↔<br>#darunavir $C_{max}$ ↔<br><br>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 á tvisvar sinnum á sólarhring.<br>Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg á tvisvar sinnum á sólarhring samhliða atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring. | Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og atazanaviri, án þess að breyta skömmtum.<br><br>Ekki ætti að nota darunavir ásamt cobicistati samhliða öðrum andretrovíruylfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5).                                                                                                                                         |
| Indinavir<br>800 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                            | indinavir AUC ↑ 23%<br>indinavir $C_{min}$ ↑ 125%<br>indinavir $C_{max}$ ↔<br>#darunavir AUC ↑ 24%<br>#darunavir $C_{min}$ ↑ 44%<br>#darunavir $C_{max}$ ↑ 11%<br><br>Indinavir: samanburður á indinaviri/ritonaviri 800/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og indinaviri/darunaviri/ritonaviri 800/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.<br>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.                                                       | 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.<br><br>Ekki ætti að nota darunavir ásamt cobicistati samhliða öðrum andretrovíruylfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5) |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Saquinavir<br>1.000 mg á tvisvar<br>sinnum á sólarhring                                 | #darunavir AUC ↓ 26%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>saquinavir AUC ↓ 6%<br>saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18%<br>saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%<br><br>Saquinavir: samanburður á<br>saquinaviri/ritonaviri 1.000/100 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring og<br>saquinaviri/darunaviri/ritonaviri<br>1.000/400/100 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring.<br>Darunavir: samanburður á<br>darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring og<br>darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða<br>saquinaviri 1.000 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring. | Ekki er mælt með samhliða notkun<br>darunavirs, ásamt ritonaviri í<br>lágum skömmtum, með<br>saquinaviri<br><br>Ekki ætti að nota darunavir ásamt<br>cobicistati samhliða öðrum<br>andretróveirulyfjum sem þarfnast<br>jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með<br>samhliða notkun CYP3A4 hemils<br>(sjá kafla 4.5). |
| <b>HIV Próteasahemlar - ásamt samhliða gjöf ritonavirs í lágum skömmtum<sup>†</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring                        | lopinavir AUC ↑ 9%<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23%<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2%<br>darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup><br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Vegna þess að útsetning (AUC)<br>fyrir darunaviri minnkar um 40%<br>hafa hæfilegir skammtar af<br>samsetningunni ekki verið<br>ákvarðaðir. Þess vegna má ekki<br>nota örvað darunavir samhliða<br>samsetningu lyfjanna<br>lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).                                               |
| Lopinavir/ritonavir<br>533/133,3 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring                      | lopinavir AUC ↔<br>lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13%<br>lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11%<br>darunavir AUC ↓ 41%<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%<br><sup>‡</sup> byggir á gildum sem ekki eru aðlöguð<br>skömmtum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>CCR5 BLOKKAR</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Maraviroc<br>150 mg á tvisvar sinnum<br>á sólarhring                                    | maraviroc AUC ↑ 305%<br>maraviroc C <sub>min</sub> ND<br>maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129%<br>darunavir, ritonavir þéttni var sambærileg<br>við það sem áður hafði sést (historical<br>data)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Skammtur maraviroc skal vera<br>150 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring þegar það er gefið<br>samhliða örvuðu darunaviri                                                                                                                                                                                       |
| <b>ALFA-1 ADRENVIRKUR VIÐTAKABLOKKI</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Alfuzosin                                                                               | Fræðilega er búist við að darunavir auki<br>þéttni alfuzosins í blóðvökva. (CYP3A<br>hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Samhliða lyfjagjöf með örvuðu<br>darunavir og alfuzosini er<br>frábending (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>SVÆFINGALYF</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Alfentanil                                                                              | Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður<br>fyrir tilstilli CYP3A og örvað darunavir<br>gæti því hamlað það.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Samhliða notkun með örvuðu<br>darunaviri getur leitt til þess að<br>minnka þarf skammta alfentanils<br>og krefst eftirlits vegna hættu á<br>langvarandi eða síðkominni<br>öndunarþælingu.                                                                                                                    |

| <b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disopyramid<br>Flecainid<br>Lidocain (til altækrar notkunar)<br>Mexiletin<br>Propafenon<br><br>miodaron<br>Bepriðil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Quinidin<br>Ranolazin | Ekki rannsakað. Búið er við að örvað darunavir auki plasmabéttni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum. (CYP3A hömlun 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.<br><br>Ekki má nota örvað darunavir samhliða amiodaroni, bepridili, dronedaroni, ivabradini, quinidini og ranolazini (sjá kafla 4.3).                                              |
| Digoxin<br>0,4 mg stakur skammtur                                                                                                                                       | digoxin AUC ↑ 61%<br>digoxin C <sub>min</sub> ND<br>digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>(↑ 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 klíniskum áhrifum, samtímis því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins. |
| <b>SÝKLALYF</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Claritromycin<br>500 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                                                                                                     | claritromycin AUC ↑ 57%<br>claritromycin C <sub>min</sub> ↑ 174%<br>claritromycin C <sub>max</sub> ↑ 26%<br>#darunavir AUC ↓ 13%<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>Þéttni umbrotsefnisins 14-OH-claritromycins var ekki mælanleg við samhliða gjöf darunavirs/ritonavirs. (↑ claritromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar) | Gæta skal varúðar þegar claritromycin er gefið samhliða örvuðu darunaviri.<br><br>Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum claritromycins.                                                                                                                                                   |
| <b>SEGAVARNARLYF/BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Apixaban<br>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<br>Edoxaban | <p>dabigatran etexilat (150 mg):<br/><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg stakur skammtur:</u><br/>dabigatran AUC ↑ 72%<br/>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring:</u><br/>dabigatran AUC ↑ 18%<br/>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg stakur skammtur:</u><br/>dabigatran AUC ↑ 164%<br/>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring:</u><br/>dabigatran AUC ↑ 88%<br/>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99%</p> | <p>Darunavir/ritonavir:<br/>Íhuga skal klínískt eftirliti 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.</p> <p>Darunavir/cobicistat:<br/>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 darunaviri/cobicistati.</p> |
| Ticagrelor                      | Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun örvaðs darunavirs og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors (CYP3A og/eða P-gp hömlun).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ekki má nota örvað darunavir samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Clopidogrel                     | Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels með örvuðu darunaviri dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Samhliðanotkun 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>FLOGAVEIKILYF</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Fenobarbital<br>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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Ekki ætti að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum.</p> <p>Ekki má nota þessi lyf samhliða darunavir/cobicistat (sjá kafla 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carbamazepin<br>200 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                                                                                                      | carbamazepin AUC ↑ 45%<br>carbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54%<br>carbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ekki eru ráðlagðar skammta-breytingar af darunavir/ritonavir. Ef þörf er á samhliða meðferð með darunavir/ritonavir 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 darunavir/ritonavir.<br><br>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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>GEÐDEYFÐARLYF</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Paroxetin<br>20 mg einu sinni á sólarhring<br><br>Sertralin<br>50 mg einu sinni á sólarhring<br><br>Amitriptylin<br>Desipramin<br>Imipramin<br>Nortriptylin<br>Trazodon | paroxetin AUC ↓ 39%<br>paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37%<br>paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔<br>sertralin AUC ↓ 49%<br>sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6%<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔<br><br>Öfugt við þessi gögn um darunavir/ritonavir getur darunavir/cobicistat aukið plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun).<br><br>Samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara geðdeyfðarlyfja getur aukið þéttni geðdeyfðarlyfjanna (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun) | Ef geðdeyfðarlyf eru gefin samhliða örvuðu darunaviri er ráðlagt að stilla skammta 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 geðdeyfðarlyfinu.<br><br>Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara geðdeyfðarlyfja og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.                                        |
| <b>SYKURSÝKISLYF</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Metformin                                                                                                                                                               | Ekki rannsakað. Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að darunavir auki plasmabéttni metformins. (MATE1 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Náið eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta metformins er ráðlagt hjá sjúklingum sem nota darunavir ásamt cobicistati. (á ekki við um darunavir sem er notað samhliða ritonaviri)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ÓGLEÐISTILLANDI LYF</b>                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Domperidon                                                                                                                                                              | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu darunaviri.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| <b>SVEPPALYF</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voriconazol                                                                     | Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols.<br>(hvötun á CYP450 ensímum)<br><br>Béttni voriconazols getur aukist eða minnkað þegar það er gefið samhliða darunaviri ásamt cobicistati (hömlun á CYP450 ensímum)                                                                                                                                                                                                                              | Ekki ætti að nota voriconazol samhliða örvuðu darunaviri nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.                                                                                                                                                                           |
| Fluconazol<br>Isavuconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br><br>Clotrimazol     | Ekki rannsakað. Örvað darunavir getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið béttni darunavirs.<br>(CYP3A og/eða P-gp hömlun)<br><br>Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og örvaðs darunavirs getur aukið plasmabéttni darunavirs og/eða clotrimazols.<br>Darunavir AUC <sub>24klst.</sub> ↑ 33% (byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis)                                                       | Gæta skal varúðar og mælt er með klínisku eftirliti.<br>Þegar samhliðagjafir er þörf skal sólarhringsskammtur af itraconazoli ekki vera stærri en 200 mg.                                                                                                                                              |
| <b>LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Colchicin                                                                       | Ekki rannsakað. Samhliða notkun colchicins og örvaðs darunavirs getur aukið útsetningu fyrir colchicini.<br>(CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ráðlagt er að minnka skammta 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). |
| <b>MALARIÚLYF</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Artemeter/lumefantrín<br>80/480 mg, 6 skammtar við 0, 8, 24, 36, 48 og 60 klst. | artemeter AUC ↓ 16%<br>artemeter C <sub>min</sub> ↔<br>artemeter C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>dihydroartemisinin AUC ↓ 18%<br>dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>lumefantrín AUC ↑ 175%<br>lumefantrín C <sub>min</sub> ↑ 126%<br>lumefantrín C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13%<br>darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                         | Nota má örvað darunavir og artemeter/lumefantrín samhliða án skammtaæðlögunar, hins vegar skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantríni.                                                                                                                       |
| <b>LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Rifampicin<br>Rifapentin                                                        | Ekki rannsakað. Rifapentin og rifampicin eru öflugir CYP3A virkjar sem sýnt hefur verið fram á að valdi mikilli lækkun á béttni 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 rifampicins. | Ekki er mælt með samhliða notkun rifapentins og örvaðs darunavirs.<br><br>Ekki má nota rifampicin samhliða meðferð með örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                              |

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

|                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>β-BLOKKAR</b>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Carvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol                                                                                                 | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni þessara β-blokka.<br>(CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs og β-blokka. Íhuga skal að minnka skammta β-blokkans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>KALSÍUMGANGALOKAR</b>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Amlodipin<br>Diltiazem<br>Felodipin<br>Nicardipin<br>Nifedipin<br>Verapamil                                                         | Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að örvað darunavir hækki plasmabéttni kalsíumgangaloka.<br>(CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðarverkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða örvuðu darunaviri.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>BARKSTERAR</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Barksterar sem eru aðallega umbrotnir af CYP3A (þar á meðal betametason, budesoníð, 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 almennum (systemic) barksteraáhrifum, þar með talið Cushings heilkenni og bælingu á nýrna-hettum, hjá sjúklingum sem fá ritonavir og fluticason til innöndunar eða í nef. Áhrif mikillar almennrar útsetningar fyrir fluticasoni á plasmabéttni ritonavirs eru óþekkt.<br><br>Aðrir barksterar: Milliverkanir ekki rannsakaðar. Þéttni þessara lyfja í blóðvökva kann að aukast við samhliða lyfjagjöf með örvuðu darunavir, sem leiðir af sér minnkaða þéttni kortisóls í sermi. | Samhliða notkun með örvuðu darunavir og barksterum (allar íkomuleiðir) sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur aukið hættu á almennum barksteraáhrifum, þar á meðal Cushings-heilkenni og nýrnahettubælingu.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúkling vegi þyngra en áhættan, í slíkum tilfellum ætti að fylgjast með sjúklingnum m.t.t. almennra barksteraáhrifa.<br><br>Íhuga ætti aðra barkstera þar sem umbrot eru minna háð CYP3A, t.d. beklometason, sérstaklega ef um langtímameðferð er að ræða.. |
| Dexametason (til almennrar verkunar)                                                                                                | Ekki rannsakað. Dexametason getur minnkað plasmabéttni darunavirs.<br>(CYP3A virkjun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til almennrar (systemic) verkunar samhliða örvuðu darunaviri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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.<br>(CYP3A virkjun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.<br><br>Samhliða notkun darunavirs ásamt cobicistati og bosentani er ekki ráðlögð.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>NS3-4A próteasahemlar</b>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Elbasvir/grazoprevir                                                                                                                | Örvað darunavir getur aukið útsetningu fyrir grazoprevir (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.<br>(P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ekki er mælt með samhliða notkun örvaðs darunavirs og glecaprevirs/pibrentasvirs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| NÁTTÚRULYF                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jóhannesarjurt<br>(jónsmessurunni,<br>St. John's wort,<br><i>Hypericum perforatum</i> ) | Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess.<br>(CYP450 virkjun)                                                                                                                                                                                             | Ekki má nota örvað darunavir, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort <i>Hypericum perforatum</i> ). 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 REDUCTASHEMLAR                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                               | Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða örvaðu darunaviri.<br>(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<br>10 mg einu sinni á sólarhring                                           | atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt<br>atorvastatin $C_{min}$ ↑ ≈ 5,5-10 falt<br>atorvastatin $C_{max}$ ↑ ≈ 2 falt<br>#darunavir/ritonavir<br><br>atorvastatin AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup><br>atorvastatin $C_{max}$ ↑ 319% <sup>Ω</sup><br>atorvastatin $C_{min}$ ND <sup>Ω</sup><br><sup>Ω</sup> með darunaviri/cobicistati 800/150 mg                        | Þegar nota þarf atorvastatin samhliða örvaðu 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<br>40 mg stakur skammtur                                                    | pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup><br>pravastatin $C_{min}$ ND<br>pravastatin $C_{max}$ ↑ 63%<br><sup>¶</sup> 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<br>10 mg einu sinni á sólarhring                                           | rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup><br>rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 144% <sup>  </sup><br><sup>  </sup> samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri<br><br>rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup><br>rosuvastatin $C_{max}$ ↑ 277% <sup>§</sup><br>rosuvastatin $C_{min}$ ND <sup>§</sup><br><sup>§</sup> með darunaviri/cobicistati 800/150 mg | Þegar nota þarf rosuvastatin og 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.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                   | Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| H <sub>2</sub> -VIÐTAKABLOKKAR                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ranitidin<br>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                         | #darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{min}$ ↔<br>#darunavir $C_{max}$ ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nota má örvað darunavir samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| <b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclosporin<br>Sirolimus<br>Tacrolimus<br><br>Everolimus                                                                                             | Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum eykst við samhliða notkun með örvuðu darunaviri.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og örvaðs darunavirs.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Salmeterol                                                                                                                                           | Ekki rannsakað. Samhliða notkun salmeterols og örvaðs darunavirs getur aukið plasmabéttni 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 gúlshraðtaksi.                                                                                                                                                                                                            |
| <b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Metadon<br>einstaklingsbundinn<br>skammtur frá 55 mg til 150 mg einu sinni á sólarhring                                                              | R(-) metadon AUC ↓ 16%<br>R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%<br><br>Darunavir/cobicistat getur aftur á móti aukið plasmabéttni 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 viðhalds-meðferð af hjá sumum sjúklingum.                                                                                                         |
| Buprenorphin/naloxon<br>8/2 mg–16/4 mg einu sinni á sólarhring                                                                                       | buprenorphin AUC ↓ 11%<br>buprenorphin C <sub>min</sub> ↔<br>buprenorphin C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>norbuprenorphin AUC ↑ 46%<br>norbuprenorphin C <sub>min</sub> ↑ 71%<br>norbuprenorphin C <sub>max</sub> ↑ 36%<br>naloxon AUC ↔<br>naloxon C <sub>min</sub> ND<br>naloxon C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 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<br>Oxycodon<br>Tramadol                                                                                                                     | Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað darunavir aukið plasmabéttni þessara verkjalyfja.<br>(CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara verkjalyfja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN</b>                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Drospirenon<br>Etinylestradiol<br>(3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)<br><br>Etinylestradiol<br>Noretindron<br>35 µg/1 mg einu sinni á sólarhring | drospirenon AUC ↑ 58% <sup>ε</sup><br>drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup><br>drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup><br>etinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>ε</sup><br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup><br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>ε</sup><br><sup>ε</sup> með darunaviri/cobicistati<br><br>etinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup><br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup><br>noretindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup><br>noretindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup><br><sup>β</sup> með darunaviri/ritonaviri | Þegar darunavir er gefið samhliða lyfjum sem innihalda drospirenon, er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.<br><br>Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf, sem grundvallast á estrogeni, eru notuð samhliða örvuðu darunaviri. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogen-skorts. |

| ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Naloxegol                                                                            | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                     | Ekki má nota örvað darunavir samhliða naloxegoli.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Til meðhöndlunar á rístruflunum<br>Avanafil<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil | Í milliverkanarannsókn <sup>#</sup> kom fram sambærileg almenn (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 avanafil samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra PDE-5 hemla, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða örvuðu darunaviri. Ef við á að nota örvað darunavir samhliða sildenafili, vardenafili eða tadalafil, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafils 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<br>Sildenafil<br>Tadalafil               | Ekki rannsakað. Samhliða notkun sildenafilis eða tadalafils, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, og örvaðs darunavirs getur aukið plasmáþéttni sildenafilis eða tadalafils. (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 yfirlid). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu darunaviri. |
| PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Omeprazol<br>20 mg einu sinni á sólarhring                                           | <sup>#</sup> darunavir AUC ↔<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔<br><sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                              | Nota má örvað darunavir samhliða prótónupumpuhemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



## Brjóstagjöf

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

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

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 klíníská ætíðin stóð yfir (N=2.613 sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð sem 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 svipaðar 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 III. stigs 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.

#### Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

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 fyrirbyggjandi gögnum).

*Aukaverkanir sem komu fram með darunaviri/ritonaviri í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu*

| MedDRA flokkun eftir líffærum<br>Tíðniflokkun | Aukaverkun                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</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, blóðþríglyseríðahækkun, blóð-kólesterólhækkun, blóðfituhækkun                                                                                                                                |
| Sjaldgæfar                                    | þvagsýrugigt, lysterleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækkun háþéttnitupróteína, aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktat dehydórogenasa í blóði |
| <i>Geðræn vandamál</i>                        |                                                                                                                                                                                                         |
| Algengar                                      | svefnleysi                                                                                                                                                                                              |
| Sjaldgæfar                                    | þunglyndi, vistarfiring, 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, athyglistruflanir, skert minni, svefndrungi                                                                                   |
| 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 völundarhús</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>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i> |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sjaldgæfar                               | mæði, hósti, blóðnasir, erting í hálsi                                                                                                                                                                                                      |
| Mjög sjaldgæfar                          | nefrennsli                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Meltingarfæri</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mjög algengar                            | niðurgangur                                                                                                                                                                                                                                 |
| Algengar                                 | uppköst, ógleði, kviðverkir, 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, varaþurrkur, skán á tungu                                                                                                                                                                                |
| <i>Lifur og gall</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Algengar                                 | hækkun alanín aminotransferasa                                                                                                                                                                                                              |
| Sjaldgæfar                               | lifrabólga, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), fitulifur, lifrarstækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartat aminotransferasa, hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalískos fosfatasa í blóði, hækkun gamma-glutamyltransferasa |
| <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, nætusviti, hárlos, bólur, þurr húð, mislitun nagla                                                                                                         |
| Mjög sjaldgæfar                          | lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaröðapöt (erythema multiforme), húðbólga, flöshúðbólga, 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, nýrnakvilli af völdum kristalla <sup>§</sup>                                                                                     |
| <i>Æxlunarfæri 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, verkur                                                                      |
| Mjög sjaldgæfar                                          | kuldahrollur, óeðlilegar tilfinningar, vefþurrkur                                                                                                                     |

<sup>§</sup> 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).

*Aukaverkanir sem komu fram með darunaviri/cobicistati hjá fullorðnum sjúklingum*

|                               |                                                                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| MedDRA flokkun eftir líffærum | Aukaverkun                                                                               |
| Tíðniflokkun                  |                                                                                          |
| <i>Ónæmiskerfi</i>            |                                                                                          |
| Algengar                      | (lyfja) ofnæmi                                                                           |
| Sjaldgæfar                    | heilkeni endurvirkjunar ónæmis                                                           |
| <i>Efnaskipti og næring</i>   |                                                                                          |
| Algengar                      | lystarleysi, sykursýki, blóðkólesterólhækkun, blóðþrígrlýseríðahækkun, blóðfituhækkun    |
| <i>Geðræn vandamál</i>        |                                                                                          |
| Algengar                      | óeðlilegir draumar                                                                       |
| <i>Taugakerfi</i>             |                                                                                          |
| Mjög algengar                 | höfuðverkur                                                                              |
| <i>Meltingarfæri</i>          |                                                                                          |
| Mjög algengar                 | niðurgangur, ógleði                                                                      |
| Algengar                      | uppköst, kviðverkir, uppþemba, meltingartruflun, vindgangur, hækkuð gildi ensíma í brisi |
| Sjaldgæfar                    | bráð brisbólga                                                                           |
| <i>Lifur og gall</i>          |                                                                                          |
| Algengar                      | hækkuð gildi lifrarentsíma                                                               |
| 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) |
| Algengar                                                 | ofsabjúgur, kláði, ofsakláði                                                                                  |
| Mjög sjaldgæfar                                          | lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum*, Stevens-Johnson heilkenni*                             |
| Tíðni ekki þekkt                                         | eitrunardreplos húðþekju*, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum*                                           |
| <i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>                            |                                                                                                               |
| Algengar                                                 | vöðvaþrautir                                                                                                  |
| Sjaldgæfar                                               | beindrep*                                                                                                     |
| <i>Nýru og þvagsfæri</i>                                 |                                                                                                               |
| Mjög sjaldgæfar                                          | nýrnakvilli af völdum kristalla*§                                                                             |
| <i>Æxlunarferi 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 þrenningarregluna (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 einarman rannsókn á 800 mg darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg cobicistati einu sinni á sólarhring og öðrum andretrovírylfjum hættu 2,2% sjúklinga meðferð vegna útbrot.

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð komu útbrot, óháð orsök, oftast fram við meðferð sem innihélt darunavir/ritonavir + raltegravir samanbúið 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).

#### *Efnaskipta breytur*

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

### *Vandamál í stoðkerfi*

Greint hefur verið frá auknu 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 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 bólguð svörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (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 andretróveiru próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

## Börn

Mat á öryggi darunavirs með ritonaviri hjá börnum er byggt á greiningu gagna um öryggi, eftir 48 vikur, úr þremur II. stigs rannsóknum. 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 lágu 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 lágu 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 lágu skömmtum, einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1).

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

Öryggi darunavirs ásamt cobicistati hjá börnum var metið hjá unglingum 12 ára til yngri en 18 ára sem vógu minnst 40 kg í klínísku rannsókninni GS-US-216-0128 (sem höfðu áður fengið meðferð, veirufraðilega bældir, N=7). Mat á öryggi unglinga í þessari rannsókn greindi ekki frekari tilefni til að hafa áhyggjur samanborið við þekktar upplýsingar um öryggi við notkun darunavirs og cobicistats 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: Veirusýkingalyf til almennrar (systemic) verkunar, 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 þéttnibilinu 87  $\mu M$  til  $> 100 \mu M$ , 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 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 amínósýruútskiptingar (substitutions) í próteasageninu. Ekki var hægt að skýra minnkað næmi veira fyrir darunaviri í valrannsókninni með þessum próteasastökkbreytingum.

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 veirufræðilegum 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 veirufræðilegan meðferðarrest við endapunkt í *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN* rannsóknunum.

|                                                                                                                                                                                           | ARTEMIS<br>Vika 192                                                          | ODIN<br>Vika 48                                                           |                                                                                  | TITAN<br>Vika 48                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                           | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=343 | Darunavir/ ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=294 | Darunavir/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=296 | Darunavir/ ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=298 |
| Heildarfjöldi með<br>veirufræðilegan<br>meðferðarrest <sup>a</sup> , n (%)                                                                                                                | 55 (16,0%)                                                                   | 65 (22,1%)                                                                | 54 (18,2%)                                                                       | 31 (10,4%)                                                                    |
| Þátttakendur með<br>veiruaukningu á ný                                                                                                                                                    | 39 (11,4%)                                                                   | 11 (3,7%)                                                                 | 11 (3,7%)                                                                        | 16 (5,4%)                                                                     |
| Þátttakendur sem<br>meðferðin verkaði<br>aldrei á                                                                                                                                         | 16 (4,7%)                                                                    | 54 (18,4%)                                                                | 43 (14,5%)                                                                       | 15 (5,0%)                                                                     |
| Fjöldi sjúklinga með veirufræðilegan meðferðarrest og paraðar upphafs/endapunkts arfgerðir, með<br>stökkbreytingar <sup>b</sup> við endapunkt, n/N                                        |                                                                              |                                                                           |                                                                                  |                                                                               |
| Frumkomnar<br>(meiriháttar)<br>próteasahemla-<br>stökkbreytingar                                                                                                                          | 0/43                                                                         | 1/60                                                                      | 0/42                                                                             | 6/28                                                                          |
| Próteasahemla RAM                                                                                                                                                                         | 4/43                                                                         | 7/60                                                                      | 4/42                                                                             | 10/28                                                                         |
| Fjöldi sjúklinga með veirufræðilegan meðferðarrest og paraðar upphafs/endapunkts svipgerðir, sem sýna<br>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                                                                          |

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> IAS-USA listar

Lágt hlutfall sjúklinga þróaði með sér ónæma HIV-1 veiru af þeim sjúklingum sem ekki höfðu fengið andretróveirumeðferð áður, og fengu í fyrsta skipti darunavir/cobicistat einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum, og þeim sjúklingum sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður án darunavir RAM stökkbreytinga og fengu darunavir/cobicistat samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Taflan hér á eftir sýnir þróun HIV-1 próteasastökkbreytingar og ónæmi fyrir próteasahemlum hjá sjúklingum með veirufræðilegan meðferðarrest við endapunkt í GS-US-216-130 rannsókninni.

| GS-US-216-130<br>Vika 48                                                                                                                                     |                                                                                                                      |                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                              | Sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður<br>800/150 mg darunavir/cobicistat<br>einu sinni á sólarhring<br>N=295 | Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður<br>800/150 mg darunavir/cobicistat<br>einu sinni á sólarhring<br>N=18 |
| Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarrest <sup>a</sup> með stökkbreytingar <sup>b</sup> við endapunkt, n/N                                          |                                                                                                                      |                                                                                                                |
| Frumkomnar<br>(meiriháttar)<br>próteasahemla-<br>stökkbreytingar                                                                                             | 0/8                                                                                                                  | 1/7                                                                                                            |
| Próteasahemla RAMs                                                                                                                                           | 2/8                                                                                                                  | 1/7                                                                                                            |
| Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarrest <sup>a</sup> og gögn um svipgerðir sem sýna ónæmi gegn<br>próteasahemlum við endapunkt <sup>c</sup> , n/N |                                                                                                                      |                                                                                                                |
| HIV próteasahemlar                                                                                                                                           |                                                                                                                      |                                                                                                                |
| darunavir                                                                                                                                                    | 0/8                                                                                                                  | 0/7                                                                                                            |
| amprenavir                                                                                                                                                   | 0/8                                                                                                                  | 0/7                                                                                                            |
| atazanavir                                                                                                                                                   | 0/8                                                                                                                  | 0/7                                                                                                            |
| indinavir                                                                                                                                                    | 0/8                                                                                                                  | 0/7                                                                                                            |
| lopinavir                                                                                                                                                    | 0/8                                                                                                                  | 0/7                                                                                                            |
| saquinavir                                                                                                                                                   | 0/8                                                                                                                  | 0/7                                                                                                            |
| tipranavir                                                                                                                                                   | 0/8                                                                                                                  | 0/7                                                                                                            |

<sup>a</sup> Veirufraðilegur meðferðarrestur var skilgreindur sem: meðferðin virkaði aldrei: staðfest HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> lækkun frá upphafsgildi og ≥ 50 eintök/ml í viku 8; veirumagn jókst á ný: HIV-1 RNA < 50 eintök/ml og í kjölfarið staðfest HIV-1 RNA í ≥ 400 eintök/ml eða staðfest > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA hækkun frá lægsta gildi; meðferð hætt við HIV-1 RNA ≥ 400 eintök/ml við seinustu skoðun

<sup>b</sup> IAS-USA listar

<sup>c</sup> Svipgerðir voru ekki tiltækar við upphafsgildi í GS-US216-130

### 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 I. stigs rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu 800 mg darunavir 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 darunavirs 800 mg einu sinni á sólarhring, ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum og sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum

GS-US-216-130 er einarma, opin, III. stigs rannsókn þar sem lyfjahvörf, öryggi, þol og verkun darunavirs ásamt cobicistati er metið hjá 313 fullorðnum sjúklingum með HIV-1 sýkingu (295 sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 18 sem höfðu fengið meðferð áður). Sjúklingarnir fengu 800 mg af

darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring og bakgrunnsmeðferð tveggja virkra núkleósíðbakritahemla sem valin var af rannsóknarlækni.

HIV-1 sýktir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði um þátttöku í rannsókninni voru með arfgerðarónæmi sem kom fram við skimun sem sýndi engar darunavir RAM stökkbreytingar og HIV-1 RNA  $\geq 1.000$  eintök/ml í plasma. Taflan hér á eftir sýnir greiningu á verkun eftir 48 vikna meðferð í GS-US-216-130 rannsókninni:

|                                                                                    | GS-US-216-130                                                                                                       |                                                                                                               |                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Niðurstöður í viku 48</i>                                                       | Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring + OBR<br>N=295 | Sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring + OBR<br>N=18 | Allir þátttakendur darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring + OBR<br>N=313 |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>                                              | 245 (83,1%)                                                                                                         | 8 (44,4%)                                                                                                     | 253 (80,8%)                                                                               |
| Meðalgildi HIV-1 RNA log breytingar frá upphafsgildi (log <sub>10</sub> eintök/ml) | -3,01                                                                                                               | -2,39                                                                                                         | -2,97                                                                                     |
| Breyting á meðalgildi CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi <sup>b</sup>            | +174                                                                                                                | +102                                                                                                          | +170                                                                                      |

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>b</sup> Síðasta mat sem fór fram

Verkun darunavirs 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 darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring byggist á greiningunum á upplýsingum eftir 192 vikna meðferð í slembiröððu, opnu III. stigs 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:

| ARTEMIS                                                      |                                                                              |                                                                |                                                  |                                                                              |                                                                |                                                  |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                              | Vika 48 <sup>a</sup>                                                         |                                                                |                                                  | Week 96 <sup>b</sup>                                                         |                                                                |                                                  |
| <i>Niðurstöður</i>                                           | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=343 | Lopinavir/<br>ritonavir<br>800/200 mg<br>á sólarhring<br>N=346 | Munur milli<br>meðferða<br>(95% CI fyrir<br>mun) | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=343 | Lopinavir/<br>ritonavir<br>800/200 mg<br>á sólarhring<br>N=346 | Munur milli<br>meðferða<br>(95% CI fyrir<br>mun) |
| HIV-1 RNA<br>< 50 eintök/ml <sup>c</sup><br>Allir sjúklingar | 83,7%<br>(287)                                                               | 78,3%<br>(271)                                                 | 5,3%<br>(-0,5; 11,2) <sup>d</sup>                | 79,0%<br>(271)                                                               | 70,8%<br>(245)                                                 | 8,2%<br>(1,7; 14,7) <sup>d</sup>                 |
| Upphafsgildi<br>HIV-RNA<br>< 100.000                         | 85,8%<br>(194/226)                                                           | 84,5%<br>(191/226)                                             | 1,3%<br>(-5,2; 7,9) <sup>d</sup>                 | 80,5%<br>(182/226)                                                           | 75,2%<br>(170/226)                                             | 5,3%<br>(-2,3; 13,0) <sup>d</sup>                |
| Upphafsgildi<br>HIV-RNA<br>$\geq 100.000$                    | 79,5%<br>(93/117)                                                            | 66,7%<br>(80/120)                                              | 12,8%<br>(1,6; 24,1) <sup>d</sup>                | 76,1%<br>(89/117)                                                            | 62,5%<br>(75/120)                                              | 13,6%<br>(1,9; 25,3) <sup>d</sup>                |

|                                                                                                          |                    |                    |                                   |                    |                    |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Upphafsgildi<br>CD4+ frumutalningar<br>< 200                                                             | 79,4%<br>(112/141) | 70,3%<br>(104/148) | 9,2%<br>(-0,8; 19,2) <sup>d</sup> | 78,7%<br>(111/141) | 64,9%<br>(96/148)  | 13,9%<br>(3,5; 24,2) <sup>d</sup> |
| Upphafsgildi<br>CD4+ frumutalningar<br>≥ 200                                                             | 86,6%<br>(175/202) | 84,3%<br>(167/198) | 2,3%<br>(-4,6; 9,2) <sup>d</sup>  | 79,2%<br>(160/202) | 75,3%<br>(149/198) | 4,0%<br>(-4,3; 12,2) <sup>d</sup> |
| Breyting á<br>miðgildi CD4+<br>frumutalningar frá<br>upphafsgildi<br>(x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup> | 137                | 141                |                                   | 171                | 188                |                                   |

<sup>a</sup> Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 48 vikur

<sup>b</sup> Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 96 vikur

<sup>c</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>d</sup> Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

<sup>e</sup> 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 andretrovíryffjum

**ODIN** er slembiröðuð, opin III. stigs 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 andretrovírumedferð, 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).

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

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

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>b</sup> Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

<sup>c</sup> Setraðarþyrpingar (clades) A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF og CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Munur á meðaltali

<sup>e</sup> 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 ónæmi (DRV-RAM) eða HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  eintök/ml eða CD4+ frumutalningu < 100 frumur x 10<sup>6</sup>/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, II. stigs 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 andretróveirulyfjum. Veirusvörun var skilgreind sem lækun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma um a.m.k. 1,0 log<sub>10</sub> miðað við upphafsgildi.

| DIONE                                                                     |                             |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Niðurstöður í viku 48</i>                                              | Darunavir/ritonavir<br>N=12 |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>                                     | 83,3% (10)                  |
| CD4+ breyting í prósentum frá upphafsgildi <sup>b</sup>                   | 14                          |
| Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafsgildi <sup>b</sup>          | 221                         |
| $\geq 1,0$ log <sub>10</sub> lækun á veirumagni í plasma frá upphafsgildi | 100%                        |

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím.

<sup>b</sup> Það reiknast sem meðferðarrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni (NC=F): breyting reiknast sem 0 hjá þeim sem hafa hætt fyrir rannsóknarlök

Í opnu, fasa II/III rannsókninni GS-US-216-0128 var lagt mat á verkun, öryggi og lyfjahvörf darunavirs 800 mg og cobicistats 150 mg (gefið í aðskildum töflum) og í hið minnsta 2 núkleósíð-bakritahemla (NRTIs) hjá 7 HIV-1 sýktum veirufæðilega bældum unglingum sem vógu minnst 40 kg og höfðu áður fengið meðferð. Sjúklingar voru á stöðugri andretróveirumeðferð (í minnst 3 mánuði), sem samanstóð af darunaviri ásamt ritonaviri með 2 núkleósíð-bakritahemlum (NRTIs). Skipt var frá

ritonaviri yfir í cobicistat 150 mg einu sinni á sólarhring og héldu áfram darunaviri (N=7) og 2 nukleósíð-bakritahemlum (NRTIs).

| <b>Veirufræðilegar niðurstöður í viku 48 hjá fullorðnum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð og voru veirufræðilega bældir</b> |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| GS-US-216-0128                                                                                                                       |                                            |
| Niðurstaða í viku 48                                                                                                                 | Darunavir/cobicistat + minnst 2 NRTI (N=7) |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml fyrir hverja FDA stöðumyndarnálgun ( <i>Snapshot approach</i> )                                             | 85,7% (6)                                  |
| CD4+ breyting í prósentum frá upphafsgildi <sup>a</sup>                                                                              | -6,1%                                      |
| Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafsgildi <sup>a</sup>                                                                     | -342 frumur/mm <sup>3</sup>                |

<sup>a</sup> Engin gildi (gögn sem voru skoðuð).

Varðandi frekari klínískar niðurstöður um fullorðna sjúklinga og börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg eða 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 hóp) á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu. Veirufræðileg svörun viðhélst hjá báðum hópunum allt rannsóknartímabilið. Engin smit frá móður til barns komu 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 samanborið við þekktar upplýsingar um öryggi darunavirs/ritonavirs hjá HIV-1 sýktum fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

## 5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf 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 samanborið við heilbrigða einstaklinga með hærri þétni  $\alpha_1$ -sýruglúkópróteins (AAG) hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem veldur því að meira darunavir binst við AAG í plasma og þar af leiðandi eykst þétni þess í plasma.

Darunavir umbrottnar að mestu fyrir tilstilli CYP3A. Cobicistat og ritonavir hamla CYP3A og eykur þannig umtalsvert plasmabétni darunavirs.

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

#### Frásög

Darunavir frásogaðist hratt eftir inntöku. Hámarksþétni 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 almennrar 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 lágum 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  $\alpha_1$ -sýruglýkó-prótein 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 umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP kerfisins í lifur og nær eingöngu með isoensíminu CYP3A4.  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -darunaviri ásamt ritonaviri, komu um það bil 79,5% af gefnum skammti af  $^{14}\text{C}$ -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*

Lyfjahvörf 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 líkamspyngd 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).

Lyfjahvörf 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).

Lyfjahvörf 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 darunavir ónæmi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/\text{L}$  (sjá kafla 4.2).

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

Lyfjahvörf 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 lyfjahvarfahermilíkan 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 darunavirónæmi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumfjöldi  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/L$  (sjá kafla 4.2).

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

Lyfjahlvörf darunavirs 800 mg ásamt cobicistati 150 mg hjá börnum hafa verið rannsökuð hjá 7 unglingum 12 ára til yngri en 18 ára sem vógu minnst 40 kg í GS-US-216-0128 rannsókninni. Margfeldismeðaltal útsetningar fyrir unglinga ( $AUC_{\tau}$ ) var svipað fyrir darunavir og jókst um 19% fyrir cobicistat samanborið við útsetningu hjá fullorðnum sem fengu darunavir 800 mg ásamt cobicistati 150 mg í GS-US-216-0130 rannsókninni. Munurinn sem kom fram fyrir cobicistat var ekki talinn klínískt mikilvægur.

|                                     | <b>Fullorðnir í rannsókn<br/>GS-US-216-0130, vika 24<br/>(Viðmið)<sup>a</sup><br/>Meðaltal (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>Unglingar í rannsókn<br/>GS-US-216-0128,<br/>dagur 10<br/>(Próf)<sup>b</sup><br/>Meðaltal (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>GLSM Hlutfall<br/>(90% CI)<br/>(Próf/Viðmið)</b> |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| N                                   | 60 <sup>c</sup>                                                                                               | 7                                                                                                               |                                                     |
| <b>DRV PK<br/>Breyta</b>            |                                                                                                               |                                                                                                                 |                                                     |
| $AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup> | 81.646 (32,2)<br>77.534                                                                                       | 80.877 (29,5)<br>77.217                                                                                         | 1,00 (0,79-1,26)                                    |
| $C_{\max}$ (ng/ml)                  | 7.663 (25,1)<br>7.422                                                                                         | 7.506 (21,7)<br>7.319                                                                                           | 0,99 (0,83-1,17)                                    |
| $C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>     | 1.311 (74,0)<br>947                                                                                           | 1.087 (91,6)<br>676                                                                                             | 0,71 (0,34-1,48)                                    |
| <b>COBI PK<br/>Breyta</b>           |                                                                                                               |                                                                                                                 |                                                     |
| $AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup> | 7.596 (48,1)<br>7.022                                                                                         | 8.741 (34,9)<br>8.330                                                                                           | 1,19 (0,95-1,48)                                    |
| $C_{\max}$ (ng/ml)                  | 991 (33,4)<br>945                                                                                             | 1.116 (20,0)<br>1.095                                                                                           | 1,16 (1,00-1,35)                                    |
| $C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>     | 32,8 (289,4)<br>17,2 <sup>e</sup>                                                                             | 28,3 (157,2)<br>22,0 <sup>e</sup>                                                                               | 1,28 (0,51-3,22)                                    |

<sup>a</sup> Samþjöppuð lyfjahlvorfagögn í viku 24 frá einstaklingum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Samþjöppuð lyfjahlvorfagögn á degi 10 frá einstaklingum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 fyrir  $AUC_{\tau}$  og  $C_{\tau}$ .

<sup>d</sup> Styrkur fyrir skammt (0 klst) var notaður í staðinn fyrir styrk eftir 24 klst til að meta  $AUC_{\tau}$  og  $C_{\tau}$  í rannsókn GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 fyrir GLSM af  $C_{\tau}$  í rannsókn GS-US-216-0130 og N=5 fyrir rannsókn GS-US-216-0128.

#### 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  $\geq 65$ ) (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.

| <b>Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 600/100 mg tvisvar á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu</b> |                                                     |                                           |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)</b>                                                                                                                                              | <b>Annar þriðjungur meðgöngu (n=12)<sup>a</sup></b> | <b>Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=12)</b> | <b>Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=12)</b> |
| $C_{max}$ , ng/ml                                                                                                                                                                                           | 4.668 ± 1.097                                       | 5.328 ± 1.631                             | 6.659 ± 2.364                            |
| $AUC_{12klst}$ , 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                            |

<sup>a</sup> n=11 fyrir  $AUC_{12klst}$

| <b>Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu</b> |                                         |                                           |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)</b>                                                                                                                                                 | <b>Annar þriðjungur meðgöngu (n=17)</b> | <b>Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=15)</b> | <b>Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=16)</b> |
| $C_{max}$ , ng/ml                                                                                                                                                                                              | 4.964 ± 1.505                           | 5.132 ± 1.198                             | 7.310 ± 1.704                            |
| $AUC_{24klst}$ , 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  $C_{max}$ ,  $AUC_{12klst}$  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  $AUC_{12klst}$  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  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  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  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  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  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  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  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  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% lækun á  $C_{min}$  gildum. Meginástæða þessarar litlu útsetningar er umtalsverð minnkun á útsetningu fyrir cobicistati vegna meðgöngutengdrar ensímvirkjunar (sjá hér fyrir neðan).

| <b>Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/cobicistats 800/150 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu</b> |                                        |                                          |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)</b>                                                                                                                                                  | <b>Annar þriðjungur meðgöngu (n=7)</b> | <b>Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=6)</b> | <b>Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=6)</b> |
| $C_{max}$ , ng/ml                                                                                                                                                                                               | 4.340 ± 1.616                          | 4.910 ± 970                              | 7.918 ± 2.199                           |
| $AUC_{24klst}$ , 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  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir cobicistat 50%, 63% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  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 klíniskri 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 markklíffærin 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 lifrarensím) 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 Lagerhans 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 markklíffærum í hundum við útsetningu sem jafngildi klíniskri 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 klíniska 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 viðbragðssvörum (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 var 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 rottna 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 sambærilegar 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 skjaldkirtils-krabbamein sem komu fram hjá nagdýrum hafi takmarkað gildi fyrir menn. Endurteknar gjafir darunavirs hjá rottum ollu virkjun á ensímum í lifrarfrymisögnum og auknu brotthvarfi skjaldkirtils-hormóns, 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 (nýrapípnaskemmd) og rottum (langvinnur, framsækinn nýrnakvilli).

Darunavir var ekki stökkbreytandi og hafði ekki eiturverkandi áhrif á erfðafni 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

Vatnsfrí kísilkvoða  
Örkristallaður sellulósi  
Crospovidon  
Natríumsterkjuglýkólat  
Hýprómellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta  
Títantvíoxíð (E171)  
Macrogol  
Talkúm

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

#### Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur

3 ár

Geymsluþol eftir að HDPE-glasið hefur fyrst verið opnað: 100 dagar.

#### Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur

3 ár

Geymsluþol eftir að HDPE-glasið hefur fyrst verið opnað: 90 dagar.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

#### Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur

#### PVC/PE/PVDC-álþynnupakkning

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

#### Þynnupakkning úr kaldpressuðu PVC/Ál/OPA-áli

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

#### Pakkning með HDPE-glasi

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluskilyrði lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

#### Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnupakkning úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/ál-pólývínýlidenklóríði sem inniheldur 30 og 60 töflur og 60x1 töflur.

Þynnupakkning úr kaldpressuðu pólývínýlklóríði/áli/ál-OPA sem inniheldur 30 og 60 töflur og 60x1 töflur.

Pakkning með HDPE-glasi með skráftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 60 og 100 töflur.

#### Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur

Þynnupakkning úr pólývínýlklóríði/pólýetýleni/ál-pólývínýlidenklóríði sem inniheldur 30 töflur og 30x1 töflur.

Þynnupakkning úr kaldpressuðu pólývínýlklóríði/áli/ál-OPA sem inniheldur 30 töflur og 30x1 töflur.

Pakkning með HDPE-glasi með skráftappa úr pólýprópýleni sem inniheldur 30, 60, 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur

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

Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. janúar 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. september 2021

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://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

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írland

Viatrix Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda 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.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILIYRÐI 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 FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)**

**1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af darunaviri.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Askja með þynnupakkningu  
480 filmuhúðaðar töflur  
480 x 1 filmuhúðaðar töflur

Askja með glasi  
480 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**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

<Eingöngu glös> Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

[Eingöngu á öskju:]

Dag. opnað: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Darunavir Viatris 75 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni 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****MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 75 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 75 mg af darunavir.

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

Filmhúðuð tafla

480 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**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

Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1140/005

**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>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>ÞYNNUR</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

Viatris Limited

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER&lt;, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS&gt;</b> |
|------------------------------------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAD</b> |
|-----------------|

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)

#### 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 150 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg af darunaviri.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

Askja með þynnupakkningu  
240 filmhúðaðar töflur  
240 x 1 filmhúðaðar töflur

Askja með glasi  
60 filmhúðaðar töflur  
240 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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

<Eingöngu glös> Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

[Eingöngu á öskju:]

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Darunavir Viatris 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakningunni 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

### MERKIMIÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 150 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 150 mg af darunaviri.

#### 3. HJÁLPAFENI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

60 filmhúðaðar töflur  
240 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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  
Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM****ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 150 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viatris Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)

#### 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 300 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 300 mg af darunaviri.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

Askja með þynnupakkningu

30 filmhúðaðar töflur

60 filmhúðaðar töflur

120 filmhúðaðar töflur

120 x 1 filmhúðaðar töflur

Askja með glasi

30 filmhúðaðar töflur

120 filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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

&lt;Eingöngu glös&gt; Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

[Eingöngu á öskju:]

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Darunavir Vartis 300 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 300 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af darunaviri.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur  
120 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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  
Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM****ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 300 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viatris Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)

#### 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af darunaviri.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Askja með þynnupakkningu

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

60 x 1 filmuhúðaðar töflur

Askja með glasi

60 filmuhúðaðar töflur

100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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

&lt;Eingöngu glös&gt; Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

[Eingöngu á öskju:]

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Darunavir Vartis 400 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 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

60 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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  
Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viatris Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)****1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 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

Askja með þynnupakkningu

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

60 x 1 filmuhúðaðar töflur

Askja með glasi

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**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

&lt;Eingöngu glös&gt; Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

[Eingöngu á öskju:]

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI****10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Darunavir Vartis 600 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****MERKIMIÐI Á GLASI****1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 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

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**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

Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM****ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 600 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viatris Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA (ÞYNNUR OG GLÖS)****1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg af darunavir.

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

Filmuhúðuð tafla

Askja með þynnupakkningu

30 filmuhúðaðar töflur

30 x 1 filmuhúðaðar töflur

Askja með glasi

30 filmuhúðaðar töflur

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**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

&lt;Eingöngu glös&gt; Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga

[Eingöngu á öskju:]

Dags. opnað: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

&lt;Eingöngu PVC/PE/PVDC-álþynnupakkning&gt;

Geymið ekki við hærri hita en 25°C

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Darunavir Vartis 800 mg

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

Darunavir Viatris 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

60 filmuhúðaðar töflur

90 filmuhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 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

Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b>11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|---------------------------------------------------|

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

|                               |
|-------------------------------|
| <b>12. MARKAÐSLEYFISNÚMER</b> |
|-------------------------------|

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

|                      |
|----------------------|
| <b>13. LOTUNÚMER</b> |
|----------------------|

Lot

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN</b> |
|-------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR</b> |
|----------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI</b> |
|-----------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Darunavir Viatris 800 mg filmhúðaðar töflur  
darunavir

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Viatris Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Darunavir Viatris 75 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, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Viatris
3. Hvernig nota á Darunavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Darunavir Viatris og við hverju það er notað

##### Hvað er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir Viatris 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 er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn, 3 ára og eldri og sem eru a.m.k. 15 kíló, sem eru sýkt af HIV og hafa áður notað önnur andretróveirulyf.

Darunavir 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 Viatris

##### Ekki má nota Darunavir Viatris

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

##### Ekki má nota Darunavir Viatris 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</i> eða <i>terfenadin</i>                                                                             | við ofnæmiseinkennum                                                         |
| <i>Triazolam</i> og <i>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 lifrarrvandamál)                                                     | við þvagsýrugigt eða arfgengri fjölbólgu (e. familial Mediterranean fever)   |
| <i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>quetiapin</i> eða <i>sertindol</i>                                          | geðlyf                                                                       |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> t.d. <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> og <i>metýlrgonovin</i> | við migrenishöfuðverk                                                        |
| <i>Amiodaron</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>     | við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum                     |
| <i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>                                                         | blóðfitulækkandi                                                             |
| <i>Rifampicin</i>                                                                                                  | til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum                               |
| Samsett lyf sem innihalda <i>lopinavir</i> / <i>ritonavir</i>                                                      | þetta lyf við HIV sýkingu tilheyrir sama lyfjaflokki og darunavir            |
| <i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>                                                                               | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                           |
| <i>Alfuzosin</i>                                                                                                   | við stækkuðum blöðruhálskirtli                                               |
| <i>Sildenafil</i>                                                                                                  | við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum                                      |
| <i>Ticagrelor</i>                                                                                                  | dregur úr kekkjamyndun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall |
| <i>Naloxegol</i>                                                                                                   | við hægðatregðu af völdum óþióíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                  | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                  | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Darunavir Viatrix er notað.

Darunavir lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

Hjá sjúklingum sem nota darunavir og raltegravir (við HIV sýkingu) geta útbrot (venjulega væg til í meðallagi mikil) komið oftast 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. sýkingu af völdum lifrabólgu B eða C. Vera má að lækinn meti hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með áður en hann ákveður hvort þú mátt nota darunavir.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **sýkursýki**. Darunavir 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 sjálfsofnæmissjúkdómar (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. Sjálfsofnæmissjúkdómar 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 gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir súlfonamíðum** (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 andretróveirulyfjum geta fengið beina-sjúkdóm 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 áhættu-þátta 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 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 Viatris.

### Börn

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Viatris

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

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

Yfirleitt má nota darunavir samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). Darunavir, ásamt 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 darunavirs 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 darunavirs 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 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 getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenon.

- *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..
- *Barksterar a borð við betametason, budesoníð, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla ofnæmi, astma, bólgusjúkdóma í þörmum, bólgusjúkdóma í húð, augum, liðum og vöðvum og aðra bólgusjúkdóma. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er unnt að nýta aðra meðferðarkosti ætti aðeins að taka þessi lyf að loknu læknisfræðilegu mati og undir nánu eftirliti læknis vegna aukaverkana barkstera.
- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópióíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/lumefantrin* (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 sýkingu af völdum lifrabólgu C)
- *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 darunaviri hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir darunavirs.

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 lækni.
- *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 fjölhálubólgu (e. familial Mediterranean fever))
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)

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

### Notkun Darunavir Viatris með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á Darunavir Viatris“.

### Meðganga og brjóstgjöf

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota darunavir 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 Viatris.

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

### Akstur og notkun véla

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

### Darunavir Viatris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Darunavir Viatris

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Þó svo að þér liði betur, mátt þú ekki hætta að nota Darunavir Viatris 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.

### Skammtar fyrir börn 3 ára og eldri sem eru a.m.k. 15 kíló og hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (læknirinn 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 ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

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

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn ritonavir <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> 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 (læknirinn 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 ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða 800 milligrömm darunavir ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

Læknirinn mun láta þig vita hversu margar Darunavir Viatris töflur og hversu mikið ritonavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka. Töflur í öðrum styrkleikum eru fáanlegar og læknirinn ávísar hugsanlega ákveðinni samsetningu taflna til að ná fram viðeigandi skömmtum. Önnur form lyfsins gætu hentað börnum betur, leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

#### 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 Viatris 800 milligrömm einu sinni á sólarhring fyrir börn eldri en 12 ára sem vega a.m.k. 40 kílógrömm. Ekki er hægt að gefa það með 75 milligramma töflunum. Fleiri styrkleikar af Darunavir Viatris eru til.

#### Skammtur einu sinni á sólarhring

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn ritonavir <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> ritonavir mixtúra, lausn: 80 milligrömm á hvern millilítra

#### Leiðbeiningar fyrir börn

- Barnið verður ávallt að taka darunavir með ritonaviri. Darunavir verkar ekki sem skyldi án ritonavirs.
- Barnið verður að taka viðeigandi skammta af darunavir og ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða einu sinni á sólarhring. Ef darunavir 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 með mat. Darunavir 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.

#### 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 75 milligramma töflunum. Aðrir styrkleikar af Darunavir Viatris eru fáanlegir.

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

Skammturinn er annaðhvort:

- 600 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 300 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.  
EÐA
- 800 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring. Darunavir Viatris 400 milligramma og 800 milligramma töflur eru einungis notaðar til þess að ná 800 milligramma skammti einu sinni á sólarhring.

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

#### Leiðbeiningar fyrir fullorðna

- Ávallt skal nota darunavir með ritonaviri. Darunavir verkar ekki sem skyldi án ritonavirs.
- Taka skal 600 milligrömm darunavir að morgni, ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taka skal 600 milligrömm darunavir að kvöldi, ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Takið darunavir með mat. Darunavir 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.
- Darunavir Viatris 75 milligramma og 150 milligramma töflur hafa verið þróuð til notkunar handa börnum en má í sumum tilvikum einnig nota handa fullorðnum.

### **Ef notaður er stærri skammtur af Darunavir Viatris en mælt er fyrir um**

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að nota Darunavir Viatris**

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 notkun Darunavir Viatris og ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Viatris og ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Viatris 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 Viatris 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. 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 lækinn 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 hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftast ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættan á að fram komi lifrarvandamál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrarvandamála. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvag, ljósur 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 því að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun darunavir.

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, kviðverkir 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 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 blóðþrófum.
- Hár blóðþrýstingur, roði.
- Rauð eða þurr augu.
- Hækkaður líkamshiti, þroti á fótleggjum vegna vöðvasöfnunar, lasleiki, viðkvæmni, verkur.
- Einkenni sýkingar, áblástur (herpes simplex).
- Ristruflanir, 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, eósinfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg liðan.
- 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 þvagþrófum. 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. Þær eru:

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

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur 75 milligrömm af darunaviri.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, örkristallaður sellulósi, crospóvídón, natriumsterkjuglýkólat, hýprómellósi, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta, títandíoxíð (E171), makrógól og talkúm.

### Lýsing á útliti Darunavir Viatris og pakkningastærðir

Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og tvíkúptar, merktar M á annarri hliðinni og DV1 á hinni hliðinni.

Darunavir Viatris 75 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum sem innihalda 480 töflur og í plastglösum sem innihalda 480 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Viatri Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

### Framleiðandi

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írland

Viatri Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

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

#### België/Belgique/Belgien

Viatri  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### Lietuva

Viatri UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### България

Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatriis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA

Tel: + 371 676 055 80

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 2141 27 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Darunavir Viatris 150 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 lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins 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, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Viatris
3. Hvernig nota á Darunavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Darunavir Viatris og við hverju það er notað

##### Hvað er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir Viatris 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 lyfið er notað

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

Darunavir 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 Viatris

##### Ekki má nota Darunavir Viatris

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir darunavir eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða rítónavír.
- ef þú ert með **alvarlegan lifrarsjúkdóm**. Ef þú ert ekki viss um hve alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er skaltu spyrja lækinn. Hugsanlega þarf að framkvæma frekari rannsóknir.

##### Notið ekki eftirfarandi lyf með Darunavir Viatris:

Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja skaltu ráðfæra þig við lækinn um að skipta yfir í annað lyf.

| Lyf                                                                                                                        | Tilgangur lyfs                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Avanafil</i>                                                                                                            | við stinningarvandamálum                                                               |
| <i>Astemizól</i> eða <i>terfenadín</i>                                                                                     | við ofnæmi                                                                             |
| <i>Triazolam</i> og <i>míðazolam</i> (til inntöku um munn)                                                                 | til að hjálpa til við svefn og/eða draga úr kvíða                                      |
| <i>Cisapríð</i>                                                                                                            | við ákveðnum vandamálum í maga                                                         |
| <i>Kolsísín</i> (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarsjúkdóma)                                                               | við þvagsýrugigt eða arfgengri fjölhálubólgu (e. familial Mediterranean fever))        |
| <i>Lurasidon</i> , <i>pímózíð</i> , <i>quetiapín</i> eða <i>sertíndól</i>                                                  | við geðrænum vandamálum                                                                |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> á borð við <i>ergótamín</i> , <i>dihýdróergótamín</i> , <i>ergómetrín</i> og <i>metýlbergónóvín</i> | við mígrenishöfuðverk                                                                  |
| <i>Amíóðarón</i> , <i>bepíðil</i> , <i>drónedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>kíníðín</i> , <i>ranólazín</i>               | við tilteknum hjartasjúkdómum, svo sem óeðlilegum hjartslætti                          |
| <i>Lóvastatín</i> , <i>simvastatín</i> og <i>lomitapíð</i>                                                                 | til að lækka kólesterólgildi                                                           |
| <i>Rífampísín</i>                                                                                                          | við ákveðnum sýkingum, svo sem berklum                                                 |
| Samsetta lyfið <i>lópínavír/ritónavír</i>                                                                                  | þetta lyf gegn alnæmisveiru er af sama flokki og darunavír                             |
| <i>Elbasvír/grazoprevír</i>                                                                                                | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                                     |
| <i>Alfúzosín</i>                                                                                                           | við stækkuðum blöðruhálskirtli                                                         |
| <i>Síldenafíl</i>                                                                                                          | við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás                                                 |
| <i>Ticagrelor</i>                                                                                                          | til að koma í veg fyrir samloðun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall |
| <i>Naloxegol</i>                                                                                                           | við hægðatregðu af völdum ópíóíða                                                      |
| <i>Dapoxetín</i>                                                                                                           | við bráðu sáðláti                                                                      |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                          | við ógleði og uppköstum                                                                |

Ekki má taka darunavír samhliða vörum sem innihalda Jóhannesarjurt (e. St. John's wort, Hypericum perforatum).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Darunavír Viatrix er notað.

Darunavír læknar ekki HIV-sýkingu.

Á meðan darunavír er tekið getur samt komið til sýkinga eða annarra sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu. Þú þarft að vera í reglulegu sambandi við lækinn.

Einstaklingar sem fá meðferð með darunavír geta fengið húðútbrot. Í sjaldgæfum tilfellum geta útbrot orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Hafðu samband við lækinn ef útbrot koma fram.

Sjúklingar sem taka darunavír og raltegravír samhliða (vegna HIV-sýkingar) fá ef til vill oftár útbrot (yfírléitt væg til miðlungsmikil) en þeir sjúklingar sem taka einungis annað hvort lyfið.

### Láttu lækinn vita um aðstæður þínar bæði FYRIR meðferð og Á MEÐAN á henni stendur

Athugaðu eftirfarandi atriði og láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig.

- Láttu lækinn vita ef þú hefur áður verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talið sýkingu af völdum lifrabólgu B eða C. Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en tekin er ákvörðun um hvort þú megir taka darunavír.

- Láttu lækninn vita ef þú ert með **sykursýki**. Darunavir getur hækkað blóðsykurgildi.
- Láttu lækninn umsvifalaust vita ef þú færð einhver **einkenni sýkingar** (til dæmis eitlastækkarir og hita). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og sögu um tækifærissýkingar getur bólgusvörun vegna fyrri sýkinga komið fram fljótlega eftir að meðferð vegna HIV-sýkingar hefst. Talið er að þessi einkenni séu til komin vegna betri ónæmissvörunar líkamans, sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- Til viðbótar við tækifærissýkingar geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem myndast við að ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) komið fram eftir að lyfjameðferð vegna HIV-sýkingar hefst. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við vöðvaslappleika, máttleysi sem hefst í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni skaltu láta lækninn vita tafarlaust svo hægt sé að veita viðeigandi meðferð.
- Láttu lækninn vita ef þú ert með **dreyrasýki**. Darunavir getur aukið hættuna á blæðingum.
- Láttu lækninn vita ef þú ert með **ofnæmi fyrir súlfónamíðum** (sem eru t.d. notuð til að meðhöndla ákveðnar sýkingar).
- Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir einhverjum **vandamálum í stoðkerfi**. Hjá sumum sjúklingum, sem fá samsetta andretroveirumeðferð getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms geta verið lengd samsettrar andretroveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stirðleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum skaltu segja læknum frá því.

### Aldraðir

Darunavir hefur ekki verið mikið notað hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Ef þú tilheyrir þeim aldursflokki skaltu bera undir lækninn hvort þú getir notað Darunavir Viatrix.

### Börn

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Viatrix

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

Sum lyf má **ekki nota samhliða** darunavir. Þau eru talin upp hér að framan undir fyrirsögninni „**Notið ekki eftirfarandi lyf með Darunavir Viatrix**“

Oftast má nota darunavir samhliða öðrum HIV-lyfjum af öðrum undirflokki [t.d. NRTI-lyfjum (núkleósíð bakritahemlum), NNRTI-lyfjum (bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð), CCR5-hemlum og FI-lyfjum (samrunahemlum)]. Ekki hafa allir próteasahemlar (PI) verið rannsakaðir í tengslum við samsetta meðferð með darunavir og rítónavir og því má ekki nota þau lyf með öðrum HIV-próteasahemlum. Stundum getur þurft að breyta skammtastærð annarra lyfja. Af þeim sökum skaltu alltaf láta lækninn vita ef þú tekur önnur HIV-lyf og farðu nákvæmlega eftir ráðleggingum lækisins varðandi hvaða lyf má taka saman.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr áhrifum darunavir: Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- *Fenóbarbital, fenýtóín* (til að koma í veg fyrir krampa)
- *Dexametasón* (barksteri)
- *Efavirenz* (HIV-sýking)
- *Rifapentín, rifabútín* (lyf við ákveðnum sýkingum, svo sem berklum)
- *Sakvinavir* (HIV-sýking).

Darunavir getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og læknirinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur. Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- *Amlódipín, diltíazem, dísópyramíð, carvedilól, felódipín, flecainíð, lidocain, metóprólól, mexiletín, nífedipín, nicardipín, própafenón, tímólól, verapamil* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að áhrif eða aukaverkanir þessarra lyfja geta magnast.
- *Apixaban, dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, clopidogrel* (til að draga úr blóðstorknun) vegna þess að áhrif eða aukaverkanir þessarra lyfja geta breyst.
- Hormónagetnaðarvarnir með estrógeni og uppbótarmeðferð með hormónum. Darunavir getur dregið úr virkni þeirra. Ef þessi lyf eru notuð til getnaðarvarna er mælt með því að nota frekar getnaðarvarnir án hormóna.
- *Etinylestradiol/drospirenon*. Darunavir getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenon.
- *Atorvastatín, pravastatín, rósúvastatín* (til að lækka kólesterólgildi). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Læknirinn mun meta hvaða kólesteróllækkandi lyf henta þér best.
- *Klarítrómýcín* (sýklalyf)
- *Cíklósporín, everólímús, takrólímús, sírólímús* (til að bæla ónæmiskerfið) vegna þess að áhrif eða aukaverkanir þessarra lyfja geta magnast.
- *Barksterar a borð við betametason, budesoníð, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla ofnæmi, astma, bólgusjúkdóma í þörmum, bólgusjúkdóma í húð, augum, liðum og vöðvum og aðra bólgusjúkdóma. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er unnt að nýta aðra meðferðarkosti ætti aðeins að taka þessi lyf að loknu læknisfræðilegu mati og undir nánu eftirliti læknis vegna aukaverkana barkstera.
- *Búprenorfin/naloxón* (lyf við ópíatfíkn)
- *Salmeteról* (lyf við astma)
- *Artemether/lumefantrín* (samsett lyfjameðferð við mýraköldu).
- *Dasatíníb, everólímús, irinotecan, nilótíníb, vínblastín, vínkristín* (lyf við krabbameini)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (við stinningarvandamálum eða til meðhöndlunar á hjarta- og lungnasjúkdómi sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (við sýkingu af völdum lifarbólgu C)
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (verkjalyf).
- *Fesoterodín, 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 darunaviri hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir darunavirs.

Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarín* (til að draga úr blóðstorknun)
- *Alfentanil* (sterkt og stuttverkandi verkjalyf sem er gefið með inndælingu við skurðaðgerðir)
- *Dígoxín* (við vissum hjartasjúkdómum)
- *Klarítrómýcín* (sýklalyf)
- *Ítrakónazól, isavuconazol, fluconazol, pósakónazól og klótrimazól* (við sveppasýkingum). Vórikónazól ætti einungis að taka að loknu læknisfræðilegu mati.
- *Rífabútín* (við bakteríusýkingum)
- *Sildenafil, vardefaníl, tadalafil* (við stinningarvandamálum eða til að meðhöndla háan blóðþrýsting í lungnablóðrás)
- *Amítríptýlín, desípramín, imípramín, nortryptilín, paroxetín, sertralín, trazódón* (við þunglyndi og kvíða)
- *Maravíroc* (við HIV-sýkingu)
- *Metadón* (lyf við ópíatfíkn)
- *Karbamazepín, clonazepam* (til að hindra flog eða við ákveðnum gerðum taugaverkja)
- *Kolsísín* (við þvagsýrugigt eða arfgengri fjöhlálubólgu (e. familial Mediterranean fever))
- *Bósentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás)
- *Búspíron, klórazepat, díasepam, estazólam, flúrazepam, mídazólam þegar gefið sem inndæling, zolpípem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidón, tíórídasín* (við geðrænum vandamálum).

Þetta er **ekki** tæmandi lyfjalisti. Látið heilbrigðisstarfsmann vita um *öll* lyf sem tekin eru.

## Notkun Darunavir Viatris með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á Darunavir Viatris“.

### Meðganga og brjóstagið

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota darunavir ásamt ritonavíri 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 Viatris.

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

### Akstur og notkun véla

Þú ættir ekki að nota vélar eða aka ef þig sundlar eftir töku darunavirs.

### Darunavir Viatris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Darunavir Viatris

Notið lyfið alltaf eins og mælt er fyrir um í þessum fylgiseðli eða eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ekki skal hætta að taka Darunavir Viatris og ritónavír án þess að ræða fyrst við lækinn, jafnvel þó líðan hafi batnað.

Eftir að meðferð hefur verið hafin má ekki breyta skammti eða lyfjaformi né hætta meðferð nema samkvæmt fyrirmælum læknis.

### Skammtastærðir fyrir börn 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 15 kíló og hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (læknir barnsins ákveður þetta)

Læknirinn reiknar út réttan dagskammt miðað við þyngd barnsins (sjá töflu hér á eftir). Skammturinn má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fullorðinna, sem er 800 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af ritónavír einu sinni á dag.

Læknirinn segir þér hve stóran skammt af Darunavir Viatris töflum og ritónavír (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka.

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn ritonavír <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> 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 (læknirinn mun segja til um það)

Skammtastærðir fyrir börn 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 15 kíló og hafa áður fengið andretróveirulyf (læknir barnsins ákveður þetta)

Læknirinn reiknar út réttan skammt miðað við þyngd barnsins (sjá töflu hér á eftir). Læknirinn metur hvort barnið á að taka lyfið einu sinni eða tvisvar á dag. Skammturinn má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fullorðinna, sem er 600 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af ritónavír tvisvar á dag eða 800 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af ritónavír einu sinni á dag.

Læknirinn segir þér hve stóran skammt af Darunavir Viatris töflum og rítónavír (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka. Töflurnar eru fáanlegar í öðrum styrkleikum og hugsanlega hefur læknirinn ávísað vissri samsetningu af töflum til að réttri skammtaáætlun sé náð. Önnur form lyfsins gætu hentað börnum betur, leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

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

\* Börn 12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kíló geta ef til vill tekið 800 milligrömm af Darunavir Viatris einu sinni á dag, en læknir barnsins tekur ákvörðun um slíkt. Ekki er hægt að nota 150 milligramma töflurnar þegar um slíkan skammt er að ræða. Darunavir Viatris kemur einnig í fleiri styrkleikum.

#### Skammtur einu sinni á sólarhring

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn rítónavír <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> rítónavír mixtúra, lausn: 80°milligrömm í hverjum millílítra

#### Leiðbeiningar fyrir börn

- Barnið verður alltaf að taka rítónavír samhliða darunavir. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef rítónavír er ekki tekið samhliða.
- Barnið verður að taka rétta skammta af darunavir og rítónavír einu sinni eða tvisvar á dag. Ef darunavir er ávísað tvisvar á dag verður barnið að taka einn skammt á morgnana og einn skammt á kvöldin. Læknir barnsins mun ákveða viðeigandi skammtaáætlun fyrir barnið.
- Barnið verður að taka darunavir með mat. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef það er ekki tekið með mat. Ekki skiptir máli um hvernig mat er að ræða.
- Barnið verður að kyngja töflunum með drykk, svo sem vatni eða mjólk.

#### Skammtastærðir fyrir fullorðna sem hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (læknirinn ákveður þetta)

Ekki er hægt að nota 150 milligramma töflurnar í slíkum tilfellum og nota verður annan skammt af darunaviri. Darunavir Viatris kemur einnig í fleiri styrkleikum.

#### Skammtastærðir fyrir fullorðna sem hafa áður fengið andretróveirulyf (læknirinn ákveður þetta)

Skammturinn er annaðhvort:

- 600 milligrömm af darunavir (2 300 milligramma töflur eða 1 600 milligramma tafla) ásamt 100 milligrömmum af rítónavír tvisvar á dag.  
EÐA
- 800 milligrömm af darunavir (2 400 milligramma töflur eða 1 800 milligramma tafla) ásamt 100 milligrömmum af rítónavír einu sinni á dag. Darunavir Viatris 400 milligramma og 800 milligramma töflurnar á aðeins að nota þegar um er að ræða skammtaáætlunina 800 milligrömm einu sinni á dag.

Læknirinn ráðleggur þér með skammtastærð sem hentar þér.

#### Leiðbeiningar fyrir fullorðna

- Ávallt skal taka rítónavír samhliða darunavir. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef rítónavír er ekki tekið samhliða.
- Að morgni skal taka 600 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavír.
- Að kvöldi skal taka 600 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavír.
- Darunavir þarf að taka með mat. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef það er ekki tekið með mat. Ekki skiptir máli um hvernig mat er að ræða.
- Kyngja skal töflunum með drykk, svo sem vatni eða mjólk.

- Darunavir Viatris 75 milligramma og 150 milligramma töflur eru fyrst og fremst fyrir börn, en stundum henta þær fyrir fullorðna.

#### **Lokið með barnaörygginu fjarlægt**

Plastglasið er með loki með barnaöryggi og það þarf að opna eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúftappanum niður um leið og honum er snúið rangsælis.
- Fjarlægið lokið þegar það hefur verið losað.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Darunavir Viatris en mælt er fyrir um**

Leitaðu strax til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

#### **Ef gleymist að taka Darunavir Viatris**

Ef það uppgötvast **innan 6 klukkustunda** skal taka töflurnar strax. Alltaf skal taka þær ásamt rítónavír og mat. Ef **meira en 6 klukkustundir** eru liðnar skal sleppa skammtinum og taka næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef þú kastar upp eftir notkun Darunavir Viatris og rítónavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Viatris og rítónavíri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Viatris og rítónavíri 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 taka Darunavir Viatris án þess að ræða fyrst við lækinn**

Lyf við HIV sýkingu geta látið þér líða betur. Ekki skal hætta að taka darunavir, jafnvel þó líðan hafi batnað. Ráðfærðu þig fyrst við lækni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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.

#### **Láttu lækinn vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum**

Greint hefur verið frá lifrarvandamálum sem geta stundum verið alvarleg. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf áður en notkun darunavirs hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftast ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættan á að fram komi lifrarvandamál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrarvandamála. 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 raltegravíri), kláði. Útbrotin eru yfirleitt væg eða í meðallagi slæm. Húðútbrot geta einnig verið einkenni um mjög sjaldgæft, alvarlegt ástand. Mikilvægt er því að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun darunavirs.

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, kviðverkir 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, athyglisruflanir, 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 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, hárlós, bólur, hreistruð húð, mislitun nagla.
- Vöðvaverkir, vöðvakrampar eða -máttleysi, verkir í útlimum, beinþynning.
- Hægari skjaldkirtilsvirkni. Þetta má greina með blóðþrófum.
- Hár blóðþrýstingur, roði.
- Rauð eða þurr augu.
- Hækkaður líkamshiti, þroti á fótleggjum vegna vöðvasöfnunar, lasleiki, viðkvæmni, verkur.
- Einkenni sýkingar, áblástur (herpes simplex).
- Ristruflanir, brjóstastækkun hjá körlum.
- Svefnvandamál, syfja, geðdeyfð, kviði, 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, eósinfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg liðan.
- 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 blóðrannsóknunum og/eða þvagþrófum. 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. Þær eru:

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

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 150 milligrömm.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, örkristallaður sellulósi, crospóvídón, natríumsterkjuglýkólat, hýprómellósi, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta, titandíoxíð (E171), makrógól og talkúm.

### Lýsing á útliti Darunavir Viatris og pakkningastærðir

Darunavir Viatris 150 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og tvíkúptar, merktar M á annarri hliðinni og DV2 á hinni hliðinni.

Darunavir Viatris 150 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum sem innihalda 240 töflur og í plastglösum sem innihalda 60 og 240 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðendur

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írland

Viatris Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Lietuva**

Viatis UAB

Tel: + 370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

Tél/Tel + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**  
CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: + 357 2286100

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

**Latvija**  
Viatris SIA  
Tel: + 371 616 055 80

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Darunavir Viatris 300 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 lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Viatris
3. Hvernig nota á Darunavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Darunavir Viatris og við hverju það er notað

##### Hvað er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir 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 er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn, 3 ára og eldri og sem eru a.m.k. 15 kíló, sem eru sýkt af HIV og hafa áður notað önnur andretróveirulyf.

Darunavir 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 Viatris

##### Ekki má nota Darunavir Viatris

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

##### Ekki má nota Darunavir Viatris 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</i> eða <i>terfenadin</i>                                                                             | við ofnæmiseinkennum                                                         |
| <i>Triazolam</i> og <i>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 lifrarrvandamál)                                                     | við þvagsýrugigt eða arfgengri fjölbólgu (e. familial Mediterranean fever)   |
| <i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>quetiapin</i> eða <i>sertindol</i>                                          | geðlyf                                                                       |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> t.d. <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> og <i>metýlrgonovin</i> | við migrenishöfuðverk                                                        |
| <i>Amiodaron</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>     | við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum                     |
| <i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>                                                         | blóðfitulækkandi                                                             |
| <i>Rifampicin</i>                                                                                                  | til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum                               |
| Samsett lyf sem innihalda <i>lopinavir</i> / <i>ritonavir</i>                                                      | þetta lyf við HIV sýkingu tilheyrir sama lyfjaflokki og Darunavir Viatrix    |
| <i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>                                                                               | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                           |
| <i>Alfuzosin</i>                                                                                                   | við stækkuðum blöðruhálskirtli                                               |
| <i>Sildenafil</i>                                                                                                  | við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum                                      |
| <i>Ticagrelor</i>                                                                                                  | dregur úr kekkjamyndun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall |
| <i>Naloxegol</i>                                                                                                   | við hægðatregðu af völdum óþióíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                  | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                  | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Darunavir Viatrix er notað.

Darunavir lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

Hjá sjúklingum sem nota darunavir og raltegravir (við HIV sýkingu) geta útbrot (venjulega væg til í meðallagi mikil) komið oftast 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. sýkingu af völdum lifrabólgu B eða C. Vera má að lækinn meti hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með áður en hann ákveður hvort þú mátt nota darunavir.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **sýkursýki**. Darunavir 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 sjálfsofnæmissjúkdómar (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. Sjálfsofnæmissjúkdómar 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 gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir súlfonamíðum** (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 andretróveirulyfjum geta fengið beina-sjúkdóm 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 áhættu-þátta 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 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 Viatris.

### Börn

Darunavir er ekki ætlað börnum yngri en 3 ára eða sem eru léttari en 15 kílógrömm.

### Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Viatris

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

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

Yfirleitt má nota darunavir samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). Darunavir, ásamt cobicistati eða rítonaviri, 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 darunavirs ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Látið lækinn vita ef þú notar:

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

Notkun darunavirs 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 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 getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenon.

- *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..
- *Barksterar a borð við betametason, budesoníð, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla ofnæmi, astma, bólgusjúkdóma í þörmum, bólgusjúkdóma í húð, augum, liðum og vöðvum og aðra bólgusjúkdóma. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er unnt að nýta aðra meðferðarkosti ætti aðeins að taka þessi lyf að loknu lækisfræðilegu mati og undir nánu eftirliti læknis vegna aukaverkana barkstera.- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópíóíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/lumefantrin* (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 sýkingu af völdum lifrabólgu C)
- *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 darunaviri hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir darunavirs.

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 fjölhálubólgu (e. familial Mediterranean fever))
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)

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

### Notkun Darunavir Viatris með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á Darunavir Viatris“.

### Meðganga og brjóstgjöf

Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki nota darunavir 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 Viatrix.

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

### **Akstur og notkun véla**

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

### **Darunavir Viatrix inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Darunavir Viatrix**

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

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

### **Skammtastærðir fyrir fullorðna sem hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (lækinn ákveður þetta)**

Ekki er hægt að nota 300 milligramma töflurnar í slíkum tilfellum og nota verður annan skammt af darunaviri. Darunavir Viatrix kemur einnig í fleiri styrkleikum.

### **Skammtastærðir fyrir fullorðna sem hafa áður fengið andretróveirulyf (lækinn ákveður þetta)**

Skammturinn er annaðhvort:

- 600 milligrömm af darunavir (2 300 milligramma töflur eða 1 600 milligramma tafla) ásamt 100 milligrömmum af rítónavír tvisvar á dag.  
EÐA
- 800 milligrömm af darunavir (2 400 milligramma töflur eða 1 800 milligramma tafla) ásamt 100 milligrömmum af rítónavír einu sinni á dag. Darunavir Viatrix 400 milligramma og 800 milligramma töflurnar á aðeins að nota þegar um er að ræða skammtaáætlunina 800 milligrömm einu sinni á dag.

Lækinn ráðleggur þér með skammtastærð sem hentar þér.

### **Leiðbeiningar fyrir fullorðna**

- Ávallt skal taka rítónavír samhliða darunavir. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef rítónavír er ekki tekið samhliða.
- Að morgni skal taka tvær 300 milligramma töflur af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavír.
- Að kvöldi skal taka tvær 300 milligramma töflur af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavír.
- Darunavir þarf að taka með mat. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef það er ekki tekið með mat. Ekki skiptir máli um hvernig mat er að ræða.
- Kyngja skal töflunum með drykk, svo sem vatni eða mjólk.
- Darunavir Viatrix 75 milligramma og 150 milligramma töflur eru fyrst og fremst fyrir börn, en stundum henta þær fyrir fullorðna.

**Skammtastærðir fyrir börn 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 15 kíló og hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (læknir barnsins ákveður þetta)**

Læknirinn reiknar út réttan dagskammt miðað við þyngd barnsins (sjá töflu hér á eftir). Skammturinn má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fullorðinna, sem er 800 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir einu sinni á dag.

Læknirinn segir þér hve stóran skammt af Darunavir Viatrix töflum og rítónavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka.

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn rítónavir <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> rítónavir 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 (læknirinn mun segja til um það)**

Læknirinn reiknar út réttan skammt miðað við þyngd barnsins (sjá töflu hér á eftir). Læknirinn metur hvort barnið á að taka lyfið einu sinni eða tvisvar á dag. Skammturinn má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fullorðinna, sem er 600 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir tvisvar á dag eða 800 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir einu sinni á dag. Læknirinn segir þér hve stóran skammt af Darunavir Viatrix töflum og rítónavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka. Töflurnar eru fáanlegar í öðrum styrkleikum og hugsanlega hefur læknirinn ávísað vissri samsetningu af töflum til að réttri skammtaáætlun sé náð.

Önnur form lyfsins gætu hentað börnum betur, leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

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

\* Börn 12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kíló geta ef til vill tekið 800 milligrömm af Darunavir Viatrix einu sinni á dag, en læknir barnsins tekur ákvörðun um slíkt. Ekki er hægt að nota 300 milligramma töflurnar þegar um slíkan skammt er að ræða. Darunavir Viatrix kemur einnig í fleiri styrkleikum.

Skammtur einu sinni á sólarhring

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn rítónavir <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> rítónavir mixtúra, lausn: 80 milligrömm í hverjum millilítra

**Leiðbeiningar fyrir börn**

- Barnið verður alltaf að taka rítónavir samhliða darunavir. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef rítónavir er ekki tekið samhliða.
- Barnið verður að taka rétta skammta af darunavir og rítónavir einu sinni eða tvisvar á dag. Ef darunavir er ávísað tvisvar á dag verður barnið að taka einn skammt á morgnana og einn skammt á kvöldin. Læknir barnsins mun ákveða viðeigandi skammtaáætlun fyrir barnið.
- Barnið verður að taka darunavir með mat. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef það er ekki tekið með mat. Ekki skiptir máli um hvernig mat er að ræða.
- Barnið verður að kyngja töflunum með drykk, svo sem vatni eða mjólk.

**Lokið með barnaörygginu fjarlægt**

Plastglasið er með loki með barnaöryggi og það þarf að opna eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúftappanum niður um leið og honum er snúið rangsælis.
- Fjarlægið lokið þegar það hefur verið losað.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Darunavir Viatris en mælt er fyrir um**

Leitaðu strax til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

### **Ef gleymist að taka Darunavir Viatris**

Ef það uppgötvast innan 6 klukkustunda skal taka töflurnar strax. Alltaf skal taka þær ásamt rítónavír og mat. Ef meira en 6 klukkustundir eru liðnar skal sleppa skammtinum og taka næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef þú kastar upp eftir notkun Darunavir Viatris og rítonavirs**

Ef þú kastar upp innan 4 klst. eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Viatris og rítonavíri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp meira en 4 klst. eftir notkun lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Viatris og rítonavíri 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 taka Darunavir Viatris án þess að ræða fyrst við lækinn**

Lyf við HIV sýkingu geta látið þér líða betur. Ekki skal hætta að taka darunavir, jafnvel þó líðan hafi batnað. Ráðfærðu þig fyrst við lækni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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 lækinn 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 darunavirs hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftari ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættan á að fram komi lifrarvandamál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrarvandamála. 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 raltegravíri), kláði. Útbrotin eru yfirleitt væg eða í meðallagi slæm. Húðútbrot geta einnig verið einkenni um mjög sjaldgæft, alvarlegt ástand. Mikilvægt er því að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun darunavirs.

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, kviðverkir 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, athyglisruflanir, 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 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 vökvasöfnunar, lasleiki, viðkvæmni, verkur.
- Einkenni sýkingar, áblástur (herpes simplex).
- Ristruflanir, 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, eósinfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg liðan.
- 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. Þær eru:

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

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 300 milligrömm.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, örkristallaður sellulósi, crospóvídón (gerð A), natriumsterkjuglýkólat, hýprómellósi, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta, títandíoxíð (E171), makrógól og talkúm.

### Lýsing á útliti Darunavir Viatris og pakkningastærðir

Darunavir Viatris 300 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og tvíkúptar, merktar M á annarri hliðinni og DV3 á hinni hliðinni.

Darunavir Viatris 300 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum sem innihalda 30, 60 og 120 töflur og í plastglösum sem innihalda 30 og 120 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

Viatri Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart,  
Dublin 15,  
DUBLIN  
Írland

### Framleiðandi

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írland

Viatri Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

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

#### België/Belgique/Belgien

Viatri  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### Lietuva

Viatri UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

#### България

Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatriis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Viatriis Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

**Latvija**

Viatriis SIA

Tel: + 371 676 055 80

**Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í { MM/ÁÁÁÁ }.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Darunavir Viatris 400 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 lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Viatris
3. Hvernig nota á Darunavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Darunavir Viatris og við hverju það er notað

##### Hvað er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir 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 er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn (3 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg) sem eru sýktir af HIV og

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

Darunavir verður að nota ásamt litlum skammti af cobicistati eða 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 Viatris

##### Ekki má nota Darunavir Viatris

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

##### Ekki má nota Darunavir Viatris 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</i> eða <i>terfenadin</i>                                                                             | við ofnæmiseinkennum                                                         |
| <i>Triazolam</i> og <i>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 lifrarrvandamál)                                                     | við þvagsýrugigt eða arfgengri fjölbólgu (e. familial Mediterranean fever)   |
| <i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>quetiapin</i> eða <i>sertindol</i>                                          | Geðlyf                                                                       |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> t.d. <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> og <i>metýlrgonovin</i> | við migrenishöfuðverk                                                        |
| <i>Amiodaron</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>     | við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum                     |
| <i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>                                                         | blóðfitulækkandi                                                             |
| <i>Rifampicin</i>                                                                                                  | til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum                               |
| Samsett lyf sem innihalda <i>lopinavir</i> / <i>ritonavir</i>                                                      | þetta lyf við HIV sýkingu tilheyrir sama lyfjaflokki og darunavir            |
| <i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>                                                                               | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                           |
| <i>Alfuzosin</i>                                                                                                   | við stækkuðum blóðrúðlaskirtli                                               |
| <i>Sildenafil</i>                                                                                                  | við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum                                      |
| <i>Ticagrelor</i>                                                                                                  | dregur úr kekkjamyndun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall |
| <i>Naloxegol</i>                                                                                                   | við hægðatregðu af völdum óþióíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                  | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                  | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en Darunavir Viatrix er notað.

Darunavir lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

Hjá sjúklingum sem nota darunavir og raltegravir (við HIV sýkingu) geta útbrot (venjulega væg til í meðallagi mikil) komið oftast 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. sýkingu af völdum lifrabólgu B eða C. Vera má að lækinn meti hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með áður en hann ákveður hvort þú mátt nota darunavir.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **sýkursýki**. Darunavir 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 sjálfsofnæmissjúkdómar (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. Sjálfsofnæmissjúkdómar 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 gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef vart verður einhverra **kvilla sem tengjast vöðvum eða beinum**. Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum geta fengið beina-sjúkdóm 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 áhættu-þátta 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 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 Viatris.

### Börn og unglingar

Darunavir er ekki ætlað börnum yngri en 3 ára eða sem eru léttari en 15 kílógrömm.

### Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Viatris

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

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

Yfirleitt má nota darunavir samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). Darunavir, ásamt cobicistati eða rítonaviri, 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 darunavirs 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 darunavirs 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 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 getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenon.
- *Atorvastatin*, *pravastatin*, *rosuvastatin* (til að draga úr kólesteróli). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Lækinn 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..
- *Barksterar a borð við betametason, budesoníð, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla ofnæmi, astma, bólgusjúkdóma í þörmum, bólgusjúkdóma í húð, augum, liðum og vöðvum og aðra bólgusjúkdóma. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er unnt að nýta aðra meðferðarkosti ætti aðeins að taka þessi lyf að loknu læknisfræðilegu mati og undir nánu eftirliti læknis vegna aukaverkana barkstera..
- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópíóíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/lumefantrin* (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 sýkingu af völdum lifrabólgu C)
- *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 darunaviri hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir darunavirs.

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 fjölhálubólgu (e. familial Mediterranean fever))
- *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 lækninn vita um **öll** önnur lyf sem eru notuð.

### Notkun Darunavir Viatris með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á Darunavir Viatris“.

### Meðganga og brjóstgjöf

Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki nota darunavir 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 Viatris.

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

### **Akstur og notkun véla**

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

### **Darunavir Viatris inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Darunavir Viatris**

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota darunavir og cobicistat eða 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 400 mg töflur eru einungis ætlaðar til notkunar fyrir 800 mg skammt einu sinni á sólarhring.

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

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

Þú verður að nota darunavir daglega og alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri og með mat. Darunavir verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með cobicistati eða ritonaviri og mat. Þú verður að fá þér mat eða snarl minnst 30 mínútum áður en þú tekur darunavir og cobicistat eða ritonavir. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota darunavir og cobicistat eða ritonavir án þess að hafa samráð við lækinn.

### **Leiðbeiningar fyrir fullorðna**

- Taktu tvær 400 milligramma töflur einu sinni á sólarhring á sama tíma hvern dag.
- Taktu darunavir alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taktu darunavir með mat.
- Gleyptu töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með darunaviri og cobicistati eða ritonaviri eins og lækinn mælir fyrir um.

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

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

Skammturinn er annaðhvort:

- 800 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) ásamt 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.  
EÐA

- 600 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 300 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.

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

**Skammtar af ritonaviri fyrir börn 3 ára og eldri og af cobicistati fyrir börn 12 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 darunaviri er 800 milligrömm (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri eða 150 milligrömmum af cobicistati einu sinni á sólarhring.

**Skammtar af ritonaviri fyrir börn 3 ára og eldri og af cobicistati fyrir börn 12 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 annað hvort:

- 800 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri eða 150 milligrömmum af cobicistati einu sinni á sólarhring.  
EÐA
- 600 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 300 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.

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

***Leiðbeiningar fyrir ritonavir handa börnum 3 ára og eldri og fyrir cobicistat handa börnum sem eru 12 ára og eldri, sem eru þyngri en 40 kílógrömm***

- Taktu 800 milligrömm af darunaviri (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 töflu sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) einu sinni á sólarhring á sama tíma hvern dag.
- Taktu darunavir alltaf með 100 milligrömmum af ritonaviri eða 150 milligrömmum af cobicistati.
- Taktu darunavir með mat.
- Gleyptu töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með darunaviri og ritonaviri eða cobicistati eins og læknirinn mælir fyrir um.

**Ef notaður er stærri skammtur af Darunavir Viatrix en mælt er fyrir um**

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

**Ef gleymist að nota Darunavir Viatrix**

Ef þú uppgötvar **innan 12 klst.** að þú hefur gleymt að taka töflur, skaltu taka þær tafarlaust. Ávallt skal taka þær með cobicistati eða 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 notkun Darunavir Viatrix og cobicistats eða ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Viatrix og cobicistati eða ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Viatrix og cobicistati eða 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 Viatris 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 Viatris. 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 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 darunavirs hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftar ef þú ert með langvinna lifrарbólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættа á að fram komi lifrарvandamál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrарvandamála. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvag, ljóсар 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 því að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun darunavirs.

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, kviðverkir 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, jafnvægestruflanir.
- Mæði, hósti, blóðnasir, erting í hálsi.
- Bólga í maga eða munni, brjóstsviði, klígja, munnþurrkur, óþægindi í maga, hægðatregða, ropi.
- Nýrnabilun, nýrnasteinar, erfiðleikar 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).
- Ristruflanir, brjóstastækkun hjá körlum.
- Svefnvandamál, syfja, geðdeyfð, kviði, 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, eósinfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldaþrollur, óeðlileg liðan.
- ruglástand eða vistarfirring, skapsveiflur, eirðarleysi.
- yfirlið, flogaköst, breytt eða ekkert bragðskyn.
- munnangur, blóðþuppköst, 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. Þær eru:

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

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga.

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 Viatris inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 400 milligrömm.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, örkristallaður sellulósi, crosópóvídon, natríumsterkjuglýkólat, hýprómellósi, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta, títandíoxíð (E171), makrógól og talkúm.

### **Lýsing á útliti Darunavir Viatris og pakkningastærðir**

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og tvíkúptar, merktar M á annarri hliðinni og DV4 á hinni hliðinni.

Darunavir Viatris 400 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum sem innihalda 30 og 60 töflur og í HDPE-glösum sem innihalda 60 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írland

Viatris Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viatris OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: + 357 22863100

**Latvija**

Viatis SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Österreich**

Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Darunavir Viatris 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, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins 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, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Viatris
3. Hvernig nota á Darunavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Darunavir Viatris og við hverju það er notað

##### Hvað er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir 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 er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn, 3 ára og eldri og sem eru a.m.k. 15 kg, sem eru sýkt af HIV og hafa áður notað önnur andretróveirulyf.

Darunavir 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 Viatris

##### Ekki má nota Darunavir Viatris

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir darunavir eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða rítónavír.
- ef þú ert með **alvarlegan lifrarsjúkdóm**. Ef þú ert ekki viss um hve alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er skaltu spyrja lækinn. Hugsanlega þarf að framkvæma frekari rannsóknir.

##### Notið ekki eftirfarandi lyf með Darunavir Viatris:

Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja skaltu ráðfæra þig við lækinn um að skipta yfir í annað lyf.

| Lyf                                                                                                                        | Tilgangur lyfs                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Avanafil</i>                                                                                                            | við stinningarvandamálum                                                               |
| <i>Astemizól</i> eða <i>terfenadín</i>                                                                                     | við ofnæmi                                                                             |
| <i>Triazolam</i> og <i>míðazolam</i> til inntöku um munn                                                                   | til að hjálpa til við svefn og/eða draga úr kvíða                                      |
| <i>Cisaprið</i>                                                                                                            | við ákveðnum vandamálum í maga                                                         |
| <i>Kolsísín</i> (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarsjúkdóma)                                                               | við þvagsýrugigt eða arfgengri fjölhálubólgu (e. familial Mediterranean fever)         |
| <i>Lurasidon</i> , <i>pímózið</i> , <i>quetiapín</i> eða <i>sertíndól</i>                                                  | við geðrænum vandamálum                                                                |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> á borð við <i>ergótamín</i> , <i>dihýdróergótamín</i> , <i>ergómetrín</i> og <i>metýlbergónóvín</i> | við mígrenishöfuðverk                                                                  |
| <i>Amíóðarón</i> , <i>bepriðil</i> , <i>drónedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>kínidín</i> , <i>ranólazín</i>              | við tilteknum hjartasjúkdómum, svo sem óeðlilegum hjartslætti                          |
| <i>Lóvastatín</i> , <i>simvastatín</i> og <i>lomitapid</i>                                                                 | til að lækka kólesterólgildi                                                           |
| <i>Rífampísín</i>                                                                                                          | við ákveðnum sýkingum, svo sem berklum                                                 |
| Samsetta lyfið <i>lópínavír/ritónavír</i>                                                                                  | þetta lyf gegn alnæmisveiru er af sama flokki og darunavír                             |
| <i>Elbasvír/grazoprevír</i>                                                                                                | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                                     |
| <i>Alfúzosín</i>                                                                                                           | við stækkuðum blóðruhálskirtli                                                         |
| <i>Sildenafil</i>                                                                                                          | við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás                                                 |
| <i>Ticagrelor</i>                                                                                                          | til að koma í veg fyrir samloðun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall |
| <i>Naloxegol</i>                                                                                                           | við hægðatregðu af völdum ópíóíða                                                      |
| <i>Dapoxetin</i>                                                                                                           | við bráðu sáðláti                                                                      |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                          | við ógleði og uppköstum                                                                |

Ekki má taka darunavír samhliða vörum sem innihalda Jóhannesarjurt (e. St. John's wort, *Hypericum perforatum*).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Darunavír Viatrix er notað.

Darunavír læknar ekki HIV-sýkingu.

Á meðan darunavír er tekið getur samt komið til sýkinga eða annarra sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu. Þú þarft að vera í reglulegu sambandi við lækinn.

Einstaklingar sem fá meðferð með darunavír geta fengið húðútbrot. Í sjaldgæfum tilfellum geta útbrot orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Hafðu samband við lækinn ef útbrot koma fram.

Sjúklingar sem taka darunavír og raltegravír samhliða (vegna HIV-sýkingar) fá ef til vill oftár útbrot (yfirléitt væg til miðlungsmikil) en þeir sjúklingar sem taka einungis annað hvort lyfið.

### Láttu lækinn vita um aðstæður þínar bæði FYRIR meðferð og Á MEÐAN á henni stendur

Athugaðu eftirfarandi atriði og láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig.

- Láttu lækinn vita ef þú hefur áður verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talið sýkingu af völdum lifrabólgu B eða C. Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en tekin er ákvörðun um hvort þú megir taka darunavír.

- Láttu lækninn vita ef þú ert með **sykursýki**. Darunavir getur hækkað blóðsykurgildi.
- Láttu lækninn umsvifalaust vita ef þú færð einhver **einkenni sýkingar** (til dæmis eitlastækkaniir og hita). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og sögu um tækifærissýkingar getur bólgusvörun vegna fyrri sýkinga komið fram fljótlega eftir að meðferð vegna HIV-sýkingar hefst. Talið er að þessi einkenni séu til komin vegna betri ónæmissvörunar líkamans, sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- Til viðbótar við tækifærissýkingar geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand sem myndast við að ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) komið fram eftir að lyfjameðferð vegna HIV-sýkingar hefst. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum um sýkingu eða öðrum einkennum á borð við vöðvaslappleika, máttleysi sem hefst í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni skaltu láta lækninn vita tafarlaust svo hægt sé að veita viðeigandi meðferð.
- Láttu lækninn vita ef þú ert með dreyrasyki. Darunavir getur aukið hættuna á blæðingum.
- Láttu lækninn vita ef þú ert með ofnæmi fyrir súlfónamíðum (sem eru t.d. notuð til að meðhöndla ákveðnar sýkingar).
- Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir einhverjum vandamálum í stoðkerfi. Hjá sumum sjúklingum, sem fá samsetta andretróveirumeðferð getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stirðleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum skaltu segja læknum frá því.

### Aldraðir

Darunavir hefur ekki verið mikið notað hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Ef þú tilheyrir þeim aldursflokki skaltu bera undir lækninn hvort þú getir notað Darunavir Viatrix.

### Börn

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

### Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Viatrix

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

Sum lyf má **ekki nota samhliða** darunavir. Þau eru talin upp hér að framan undir fyrirsögninni „**Notið ekki eftirfarandi lyf með Darunavir Viatrix**“

Oftast má nota darunavir samhliða öðrum HIV-lyfjum af öðrum undirflokki [t.d. NRTI-lyfjum (núkleósíð bakritahemlum), NNRTI-lyfjum (bakritahemlum sem ekki eru núkleósíð), CCR5-hemlum og FI-lyfjum (samrunahemlum)]. Ekki hafa allir próteasahemlar (PI) verið rannsakaðir í tengslum við samsetta meðferð með darunavir og rítónavir og því má ekki nota þau lyf með öðrum HIV-próteasahemlum. Stundum getur þurft að breyta skammtastærð annarra lyfja. Af þeim sökum skaltu alltaf láta lækninn vita ef þú tekur önnur HIV-lyf og farðu nákvæmlega eftir ráðleggingum lækisins varðandi hvaða lyf má taka saman.

Eftirfarandi lyf geta dregið úr áhrifum darunavir: Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- *Fenóbarbital*, *fenýtóín* (til að koma í veg fyrir krampa)
- *Dexametasón* (barksteri)
- *Efavirenz* (HIV-sýking)
- *Rifapentín*, *rifabútín* (lyf við ákveðnum sýkingum, svo sem berklum)
- *Sakvinavir* (HIV-sýking).

Darunavir getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og læknirinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur. Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- *Amlódipín, diltíazem, dísópyramíð, carvedilól, felódipín, flecaíníð, lidocain, metóprólól, mexiletín, nífedipín, nicardipín, própafenón, tímólól, verapamíl* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að áhrif eða aukaverkanir þessarra lyfja geta magnast.
- *Apixaban, dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarín, clopidogrel* (til að draga úr blóðstorknun) vegna þess að áhrif eða aukaverkanir þessarra lyfja geta breyst.
- Hormónagetnaðarvarnir með estrógeni og uppbótarmeðferð með hormónum. Darunavir getur dregið úr virkni þeirra. Ef þessi lyf eru notuð til getnaðarvarna er mælt með því að nota frekar getnaðarvarnir án hormóna.
- *Etinylestradiol/drospirenon*. Darunavir getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenon.
- *Atorvastatín, pravastatín, rósúvastatín* (til að lækka kólesterólgildi). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Læknirinn mun meta hvaða kólesteróllækkandi lyf henta þér best.
- *Klarítrómýcín* (sýklalyf)
- *Cíklósporín, everólímús, takrólímús, sírólímús* (til að bæla ónæmiskerfið) vegna þess að áhrif eða aukaverkanir þessarra lyfja geta magnast.
- *Barksterar a borð við betametason, budesoníð, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla ofnæmi, astma, bólgusjúkdóma í þörmum, bólgusjúkdóma í húð, augum, liðum og vöðvum og aðra bólgusjúkdóma. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er unnt að nýta aðra meðferðarkosti ætti aðeins að taka þessi lyf að loknu læknisfræðilegu mati og undir nánu eftirliti læknis vegna aukaverkana barkstera.
- *Búprenorfin/naloxón* (lyf við ópíatfíkn)
- *Salmeteról* (lyf við astma)
- *Artemether/lumefantrín* (samsett lyfjameðferð við mýraköldu).
- *Dasatíníb, everólímús, irinotecan, nilótíníb, vínblastín, vínkristín* (lyf við krabbameini)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (við stinningarvandamálum eða til meðhöndlunar á hjarta- og lungnasjúkdómi sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (við sýkingu af völdum lifarbólgu C)
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (verkjalyf).
- *Fesoterodín, 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 darunaviri hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir darunavirs.

Láttu lækninn vita ef þú tekur:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarín* (til að draga úr blóðstorknun)
- *Alfentanil* (sterkt og stuttverkandi verkjalyf sem er gefið með inndælingu við skurðaðgerðir)
- *Dígoxín* (við vissum hjartasjúkdómum)
- *Klarítrómýcín* (sýklalyf)
- *Ítrakónazól, isavuconazol, fluconazol, pósakónazól og klótrimazól* (við sveppasýkingum). Vórikónazól ætti einungis að taka að loknu læknisfræðilegu mati.
- *Rífabútín* (við bakteríusýkingum)
- *Sildenafil, vardefaníl, tadalafil* (við stinningarvandamálum eða til að meðhöndla háan blóðþrýsting í lungnablóðrás)
- *Amítríptýlín, desípramín, imípramín, nortryptilín, paroxetín, sertralín, trazódón* (við þunglyndi og kvíða)
- *Maravíroc* (við HIV-sýkingu)
- *Metadón* (lyf við ópíatfíkn)
- *Karbamazepín, clonazepam* (til að hindra flog eða við ákveðnum gerðum taugaverkja)
- *Kolsísín* (við þvagsýrugigt eða arfgengri fjöhlálubólgu (e. familial Mediterranean fever))
- *Bósentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás)
- *Búspíron, klórazepat, díasepam, estazólam, flúrazepam, mídazólam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidón, tíórídasín* (við geðrænum vandamálum).

Þetta er **ekki** tæmandi lyfjalisti. Látið heilbrigðisstarfsmann vita um *öll* lyf sem tekin eru.

## **Notkun Darunavir Viatris með mat eða drykk**

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á Darunavir Viatris“.

### **Meðganga og brjóstagið**

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota darunavir ásamt rítónaviri nema lækinn 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 Viatris.

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

### **Akstur og notkun véla**

Þú ættir ekki að nota vélar eða aka ef þig sundlar eftir töku darunavirs.

### **Darunavir Viatris inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Darunavir Viatris**

Notið lyfið alltaf eins og mælt er fyrir um í þessum fylgiseðli eða eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ekki skal hætta að taka Darunavir Viatris og rítónavir án þess að ræða fyrst við lækinn, jafnvel þó líðan hafi batnað.

Eftir að meðferð hefur verið hafin má ekki breyta skammti eða lyfjaformi né hætta meðferð nema samkvæmt fyrirmælum læknis.

### **Skammtastærðir fyrir fullorðna sem hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (lækinn ákveður þetta)**

Ekki er hægt að nota 600 milligramma töflurnar í slíkum tilfellum og nota verður annan skammt af darunaviri. Darunavir Viatris kemur einnig í fleiri styrkleikum.

### **Skammtastærðir fyrir fullorðna sem hafa áður fengið andretróveirulyf (lækinn ákveður þetta)**

Skammturinn er annaðhvort:

- 600 milligrömm af darunavir (2 300 milligramma töflur eða 1 600 milligramma tafla) ásamt 100 milligrömmum af rítónavir tvisvar á dag.  
EÐA
- 800 milligrömm af darunavir (2 400 milligramma töflur eða 1 800 milligramma tafla) ásamt 100 milligrömmum af rítónavir einu sinni á dag. Darunavir Viatris 400 milligramma og 800 milligramma töflurnar á aðeins að nota þegar um er að ræða skammtaáætlunina 800 milligrömm einu sinni á dag.

Lækinn ráðleggur þér með skammtastærð sem hentar þér.

### **Leiðbeiningar fyrir fullorðna**

- Ávallt skal taka rítónavir samhliða darunavir. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef rítónavir er ekki tekið samhliða.

- Að morgni skal taka eina 600 milligramma töflu af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir.
- Að kvöldi skal taka eina 600 milligramma töflu af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir.
- Darunavir þarf að taka með mat. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef það er ekki tekið með mat. Ekki skiptir máli um hvernig mat er að ræða.
- Kyngja skal töflunum með drykk, svo sem vatni eða mjólk.
- Darunavir Viatrix 75 milligramma og 150 milligramma töflur eru fyrst og fremst fyrir börn, en stundum henta þær fyrir fullorðna.

**Skammtastærðir fyrir börn 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 15 kíló og hafa ekki áður fengið andretróveirulyf (læknir barnsins ákveður þetta)**

Læknirinn reiknar út réttan dagskammt miðað við þyngd barnsins (sjá töflu hér á eftir). Skammturinn má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fullorðinna, sem er 800 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir einu sinni á dag.

Læknirinn segir þér hve stóran skammt af Darunavir Viatrix töflum og rítónavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka.

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn rítónavir <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> rítónavir mixtúra, lausn: 80 milligrömm á hvern millilítra

**Skammtastærðir fyrir börn 3 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 15 kíló og hafa áður fengið andretróveirulyf (læknir barnsins ákveður þetta)**

Læknirinn reiknar út réttan skammt miðað við þyngd barnsins (sjá töflu hér á eftir). Læknirinn metur hvort barnið á að taka lyfið einu sinni eða tvisvar á dag. Skammturinn má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fullorðinna, sem er 600 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir tvisvar á dag eða 800 milligrömm af darunavir ásamt 100 milligrömmum af rítónavir einu sinni á dag. Læknirinn segir þér hve stóran skammt af Darunavir Viatrix töflum og rítónavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka. Töflurnar eru fáanlegar í minni styrkleikum sem hjálpa til við að ná réttri skammtaáætlun.

Önnur form lyfsins gætu hentað börnum betur, leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

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

\* Börn 12 ára og eldri sem vega að minnsta kosti 40 kíló geta ef til vill tekið 800 milligrömm af Darunavir Viatrix einu sinni á dag, en læknir barnsins tekur ákvörðun um slíkt. Ekki er hægt að nota 600 milligramma töflurnar þegar um slíkan skammt er að ræða. Darunavir Viatrix kemur einnig í fleiri styrkleikum.

Skammtur einu sinni á sólarhring

| Þyngd            | Einn darunavir skammtur er | Einn rítónavir <sup>a</sup> 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                          |

<sup>a</sup> rítónavir mixtúra, lausn: 80 milligrömm í hverjum millilítra

**Leiðbeiningar fyrir börn**

- Barnið verður alltaf að taka rítónavir samhliða darunavir. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef rítónavir er ekki tekið samhliða.
- Barnið verður að taka rétta skammta af darunavir og rítónavir einu sinni eða tvisvar á dag. Ef darunavir er ávísað tvisvar á dag verður barnið að taka einn skammt á morgnana og einn skammt á kvöldin. Læknir barnsins mun ákveða viðeigandi skammtaáætlun fyrir barnið.

- Barnið verður að taka darunavir með mat. Darunavir virkar ekki á réttan hátt ef það er ekki tekið með mat. Ekki skiptir máli um hvernig mat er að ræða.
- Barnið verður að kyngja töflunum með drykk, svo sem vatni eða mjólk.
- Darunavir Viatris 75 mg og 150 mg töflur eru fyrst og fremst fyrir börn sem vega minna en 40 kíló, en stundum henta þær fyrir fullorðna.

#### **Lokið með barnaörygginu fjarlægt**

Plastglasið er með loki með barnaöryggi og það þarf að opna eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúftappanum niður um leið og honum er snúið rangsælis.
- Fjarlægið lokið þegar það hefur verið losað.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Darunavir Viatris en mælt er fyrir um**

Leitaðu strax til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

#### **Ef gleymist að taka Darunavir Viatris**

Ef það uppgötvast **innan 6 klukkustunda** skal strax taka skammtinn sem gleymdist. Alltaf skal taka lyfið ásamt rítónavír og mat. Ef **meira en 6 klukkustundir** eru liðnar skal sleppa skammtinum og taka næsta skammt á réttum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

#### **Ef þú kastar upp eftir notkun Darunavir Viatris og ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Viatris og ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Viatris og ritonaviri fyrir 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 taka Darunavir Viatris án þess að ræða fyrst við lækinn**

Lyf við HIV sýkingu geta látið þér líða betur. Ekki skal hætta að taka Darunavir Viatris, jafnvel þó líðan hafi batnað. Ráðfærðu þig fyrst við lækni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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.

#### **Láttu lækinn vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum**

Greint hefur verið frá lifrarvandamálum sem geta stundum verið alvarleg. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf áður en notkun darunavir hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftast ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættan á að fram komi lifrarvandamál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrarvandamála. 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 raltegravíri), kláði. Útbrotin eru yfirleitt væg eða í meðallagi slæm. Húðútbrot geta einnig verið einkenni um mjög sjaldgæft, alvarlegt ástand. Mikilvægt

er því að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun darunavir.

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, kviðverkir 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, athyglisruflanir, 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 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, hárlós, bólur, hreistruð húð, mislitun nagla.
- Vöðvaðverkir, 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 vökvæðfnunar, lasleiki, viðkvæmni, verkur.
- Einkenni sýkingar, áblástur (herpes simplex).
- Ristruflanir, brjóstastækkun hjá körlum.
- Svefnvandamál, syfja, geðdeyfð, kviði, 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, eósinfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarótt.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg liðan.
- 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 blóðrannsóknunum 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. Þær eru:

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

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 100 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur 600 milligrömm af darunavir.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrí kísilkvoða, örkristallaður sellulósi, crospóvídón, natriumsterkjuglýkólat, hýprómellósi, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta, títandíoxíð (E171), makrógól og talkúm.

### Lýsing á útliti Darunavir Viatris og pakkingastærðir

Darunavir Viatris 600 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og tvíkúptar, merktar M á annarri hliðinni og DV5 á hinni hliðinni.

Darunavir Viatris 600 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í þynnupakkingum sem innihalda 30 og 60 töflur og í plastglösum sem innihalda 30, 60 og 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðendur

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írland

Viatris Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

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

**België/Belgique/Belgien**

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Viatis UAB

Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Viatis

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

**Česká republika**

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viatis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

**Österreich**

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

**España**

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

**France**

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Suomi/Finland**

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**  
CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: + 357 22863100

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

**Latvija**  
Viatis SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Darunavir Viatris 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 lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings 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, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Darunavir Viatris
3. Hvernig nota á Darunavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Darunavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Darunavir Viatris og við hverju það er notað

##### Hvað er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inniheldur virka efnið darunavir. Darunavir er andretróveirulyf notað til meðferðar við HIV (human immunodeficiency virus) sýkingu. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar. Darunavir 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 er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn (3 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg) sem eru sýktir af HIV og

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

Darunavir verður að nota ásamt litlum skammti af cobicistati eða 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 Viatris

##### Ekki má nota Darunavir Viatris

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir darunavir eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða cobicistat eða ritonavír.
- ef þú ert með **alvarlegan lifrarsjúkdóm**. Ef þú ert ekki viss um hve alvarlegur lifrarsjúkdómurinn er skaltu spyrja lækinn. Hugsanlega þarf að framkvæma frekari rannsóknir.

##### Notið ekki eftirfarandi lyf með Darunavir Viatris:

Ef þú tekur eitthvert þessara lyfja skaltu ráðfæra þig við lækinn um að skipta yfir í annað lyf.

| Lyf                                                                                                                        | Tilgangur lyfs                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Avanafil</i>                                                                                                            | við stinningarvandamálum                                                               |
| <i>Astemizól</i> eða <i>terfenadín</i>                                                                                     | við ofnæmi                                                                             |
| <i>Triazolam</i> og <i>míðazolam</i> til inntöku um munn                                                                   | til að hjálpa til við svefn og/eða draga úr kvíða                                      |
| <i>Cisapríð</i>                                                                                                            | við ákveðnum vandamálum í maga                                                         |
| <i>Kolsísín</i> (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarsjúkdóma)                                                               | við þvagsýrugigt eða arfgengri fjölhálubólgu (e. familial Mediterranean fever)         |
| <i>Lurasídon</i> , <i>pímózíð</i> , <i>quetiapín</i> eða <i>sertíndól</i>                                                  | við geðrænum vandamálum                                                                |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> á borð við <i>ergótamín</i> , <i>dihýdróergótamín</i> , <i>ergómetrín</i> og <i>metýlbergónóvín</i> | við mágrenishöfuðverk                                                                  |
| <i>Amíóðarón</i> , <i>bepíðíl</i> , <i>drónedarón</i> , <i>ivabradín</i> , <i>kíníðín</i> , <i>ranólazín</i>               | við tilteknum hjartasjúkdómum, svo sem óeðlilegum hjartslætti                          |
| <i>Lóvastatín</i> , <i>simvastatín</i> og <i>lomitapíð</i>                                                                 | til að lækka kólesterólgildi                                                           |
| <i>Rífampísín</i>                                                                                                          | við ákveðnum sýkingum, svo sem berklum                                                 |
| Samsetta lyfið <i>lópínavír</i> / <i>ritónavír</i>                                                                         | þetta lyf gegn alnæmisveiru er af sama flokki og darunavír                             |
| <i>Elbasvír</i> / <i>grazoprevír</i>                                                                                       | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                                     |
| <i>Alfúzosín</i>                                                                                                           | við stækkuðum blóðruhálskirtli                                                         |
| <i>Síldenafíl</i>                                                                                                          | við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás                                                 |
| <i>Ticagrelór</i>                                                                                                          | til að koma í veg fyrir samloðun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall |
| <i>Naloxegól</i>                                                                                                           | við hægðatregðu af völdum ópíóíða                                                      |
| <i>Dapoxetín</i>                                                                                                           | við bráðu sáðláti                                                                      |
| <i>Domperídon</i>                                                                                                          | við ógleði og uppköstum                                                                |

Ekki má taka darunavír samhliða vörum sem innihalda Jóhannesarjurt (e. St. John's wort, *Hypericum perforatum*).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

Darunavír læknar ekki HIV-sýkingu.

Á meðan darunavír er tekið getur samt komið til sýkinga eða annarra sjúkdóma sem tengjast HIV-sýkingu. Þú þarft að vera í reglulegu sambandi við lækinn.

Einstaklingar sem fá meðferð með darunavír geta fengið húðútbrot. Í sjaldgæfum tilfellum geta útbrot orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Hafðu samband við lækinn ef útbrot koma fram.

Sjúklingar sem taka darunavír og raltegravír samhliða (vegna HIV-sýkingar) fá ef til vill oftár útbrot (yfírléitt væg til miðlungsmikil) en þeir sjúklingar sem taka einungis annað hvort lyfið.

### Láttu lækinn vita um aðstæður þínar bæði FYRIR meðferð og Á MEÐAN á henni stendur

Athugaðu eftirfarandi atriði og láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig.

- Láttu lækinn vita ef þú hefur áður verið með **lifrarsjúkdóm**, þar með talið sýkingu af völdum lifrabólgu B eða C. Læknirinn metur alvarleika lifrarsjúkdómsins áður en tekin er ákvörðun um hvort þú megir taka darunavír.

- Láttu lækninn vita ef þú ert með **sykursýki**. Darunavir getur hækkað blóðsykurgildi.
- Láttu lækninn umsvifalaust vita ef þú færð einhver **einkenni sýkingar** (til dæmis eitlastækkarir og hita). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu og sögu um tækifærissýkingar getur bólgusvörun vegna fyrri sýkinga komið fram fljótlega eftir að meðferð vegna HIV-sýkingar hefst. Talið er að þessi einkenni séu til komin vegna betri ónæmissvörunar líkamans, sem gerir líkamanum kleift að berjast gegn sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (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. Sjálfsofnæmissjúkdómar 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 gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir súlfonamíðum** (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 andretróveirulyfjum geta fengið beina-sjúkdóm 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 áhættu-þátta 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 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 Viatris.

### Börn og unglingar

Darunavir Viatris 800 mg töflur eru ekki ætlaðar börnum yngri en 3 ára eða sem eru léttari en 15 kílógrömm.

### Notkun annarra lyfja samhliða Darunavir Viatris

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

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

Yfirleitt má nota darunavir samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). Darunavir, 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 darunavirs ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Látið lækninn 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 darunavirs 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 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 getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til að draga úr kólesteróli). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Lækinn 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.
- *Barksterar a borð við betametasón, budesoníð, fluticasón, mometasón, prednisón, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla ofnæmi, astma, bólgusjúkdóma í þörmum, bólgusjúkdóma í húð, augum, liðum og vöðvum og aðra bólgusjúkdóma. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er unnt að nýta aðra meðferðarkosti ætti aðeins að taka þessi lyf að loknu lækisfræðilegu mati og undir nánu eftirliti lækis vegna aukaverkana barkstera.- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópíóíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/lumefantrin* (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 sýkingu af völdum lifrabólgu C)
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (verkjalyf).
- *Fesoterodin, solifenacin* (við þvagfærasjúkdómum).

Lækinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eftirfarandi lyfja því vera má að samhliða notkun með darunaviri hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir darunavirs.

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 ópíóíð ávanabindingu)
- *Carbamazepin, clonazepam* (til að koma í veg fyrir flog eða við ákveðnum gerðum taugaverkja)
- *Colchicin* (við þvagsýrugigt eða arfgengri fjölbólubólgu (e. familial Mediterranean fever))
- *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 lækninn vita um **öll** önnur lyf sem eru notuð.

### **Notkun Darunavir Viatris með mat eða drykk**

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á Darunavir Viatris“.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki nota darunavir 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 Viatris.

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 darunavirs mega hvorki nota vélar né stunda akstur þar til þetta er liðið hjá.

### **Darunavir Viatris inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Darunavir Viatris**

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og lýst er í þessum fylgiseðli eða eins og lækirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota darunavir og cobicistat eða ritonavir án þess að hafa samráð við lækninn.

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

Darunavir 800 mg töflur eru einungis ætlaðar til notkunar einu sinni á sólarhring.

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

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

Þú verður að nota darunavir daglega og alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri og með mat. Darunavir verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með cobicistati eða ritonaviri og mat. Þú verður að fá þér mat eða snarl minnst 30 mínútum áður en þú tekur darunavir og cobicistat eða ritonavir. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota darunavir og cobicistat eða ritonavir án þess að hafa samráð við lækninn.

### **Leiðbeiningar fyrir fullorðna**

- Taktu eina 800 milligramma töflu einu sinni á sólarhring á sama tíma hvern dag.

- Taktu darunavir alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taktu darunavir með mat.
- Gleyptu töfluna með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með darunaviri og cobicistati eða ritonaviri eins og lækningarmálin mælir fyrir um.

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

Skammturinn er annaðhvort:

- 800 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) ásamt 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.  
EÐA
- 600 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 300 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.

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

**Skammtar af ritonaviri fyrir börn 3 ára og eldri og af cobicistati fyrir börn 12 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 darunaviri er 800 milligrömm (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri eða 150 milligrömmum af cobicistati einu sinni á sólarhring.

**Skammtar af ritonaviri fyrir börn 3 ára og eldri og af cobicistati fyrir börn 12 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 annað hvort:

- 800 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri eða 150 milligrömmum af cobicistati einu sinni á sólarhring.  
EÐA
- 600 milligrömm darunavir (2 töflur sem innihalda 300 milligrömm af darunaviri eða 1 tafla sem inniheldur 600 milligrömm af darunaviri) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring.

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

***Leiðbeiningar fyrir ritonavir handa börnum 3 ára og eldri og fyrir cobicistat handa börnum sem eru 12 ára og eldri, sem eru þyngri en 40 kílógrömm***

- Taktu 800 milligrömm af darunaviri (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af darunaviri eða 1 töflu sem inniheldur 800 milligrömm af Darunavir Viatris) einu sinni á sólarhring á sama tíma hvern dag.
- Taktu darunavir alltaf með 100 milligrömmum af ritonaviri eða 150 milligrömmum af cobicistati.
- Taktu darunavir með mat.
- Gleyptu töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með darunaviri og ritonaviri eða cobicistati eins og lækningarmálin mælir fyrir um.

**Lokið með barnaörygginu fjarlægt**

Plastglasið er með loki með barnaöryggi og það þarf að opna eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúftappanum niður um leið og honum er snúið rangsælis.
- Fjarlægið lokið þegar það hefur verið losað.

### **Ef notaður er stærri skammtur af Darunavir Viatris en mælt er fyrir um**

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að nota Darunavir Viatris**

Ef þú uppgötvar **innan 12 klst.** að þú hefur gleymt að taka töflur, skaltu taka þær tafarlaust. Ávallt skal taka þær með cobicistati eða 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 notkun Darunavir Viatris og cobicistats eða ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af Darunavir Viatris og cobicistati eða ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu ekki taka annan skammt af Darunavir Viatris og cobicistati eða 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 Viatris 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 Viatris. 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 lækinn 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 darunavirs hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftast ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hætt á að fram komi lifrarvandamál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrarvandamála. 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 er því að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun darunavirs.

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, kviðverkir 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 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, hárlós, bólur, hreistruð húð, mislitun nagla.
- Vöðvaverkir, vöðvakrampar eða -máttleysi, verkir í útlimum, beinþynning.
- Hægari skjaldkirtilsvirkni. Þetta má greina með blóðþrófum.
- Hár blóðþrýstingur, roði.
- Rauð eða þurr augu.
- Hækkaður líkamshiti, þroti á fótleggjum vegna vöðvasöfnunar, lasleiki, viðkvæmni, verkur.
- Einkenni sýkingar, áblástur (herpes simplex).
- Ristruflanir, 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, eósinfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg liðan.
- 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 blóðrannsóknunum og/eða þvagþrófum. 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. Þær eru:

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

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn 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 Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrir þynnur með plasti á annarri hliðinni og ál á hinni: Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Fyrir þynnur með áli á báðum hliðum: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Fyrir glös: Eftir opnun skal nota lyfið innan 90 daga. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 Viatris inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 300 milligrömm.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfíri kísilkvoða, örkristallaður sellulósi, crospóvídón, natriumsterkjuglýkólat, hýprómellósi, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur pólývínýlalkóhól, vatnsrofið að hluta, títaníðíð (E171), makrógól og talkúm.

### **Lýsing á útliti Darunavir Viatris og pakkningastærðir**

Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða beinhvítar, sporöskjulaga og tvíkúptar, merktar M á annarri hliðinni og DV8 á hinni hliðinni.

Darunavir Viatris 800 mg filmuhúðaðar töflur eru fánlegar í þynnupakkningum sem innihalda 30 töflur og í plastglösum sem innihalda 30, 60 og 90 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Ungverjaland

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Írland

Viatris Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Þýskaland

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

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

**България**  
Виатрис ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

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

**Danmark**  
Viatis ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**  
Viatis Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**  
Viatis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**  
Viatis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

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

**France**  
Viatis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

**Ireland**  
Viatis Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

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

**Κύπρος**  
CPO Pharmaceuticals Limited  
Τηλ: + 357 22863100

**Lietuva**  
Viatis UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

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

**Magyarország**  
Viatis Healthcare Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

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

**Österreich**  
Viatis Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

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

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

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

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

**Latvija**  
Viatris SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í { MM/ÁÁÁÁ }.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is/>.