

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

## 1. HEITI LYFS

PREZISTA 100 mg/ml mixtúra, dreifa.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 100 mg af darunaviri (sem etanólat).

Hjálparefni með þekkta verkun: natríum metýl parahýdroxýbensóat (E219) 3,43 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa

Hvít til beinhvít, ógegnsæ dreifa

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

PREZISTA, gefið ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er ætlað til samsettrar meðferðar með öðrum andretrovíruylfjum við HIV-1 veirusýkingu hjá fullorðnum og börnum sem hafa náð 3 ára aldri og vega a.m.k. 15 kg (sjá kafla 4.2).

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

Þegar ákveðið er að hefja meðferð með PREZISTA, ásamt cobicistati eða 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 PREZISTA (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 PREZISTA 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 PREZISTA til inntöku, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og samhliða öðrum andretrovíruylfjum. Áður en meðferð með PREZISTA 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 og sem vega minna en 40 kg.

*Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð*

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.

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð*

Ráðlagður skammtur er 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat.

Nota má 800 mg skammt einu sinni á sólarhring ásamt cobicistati 150 mg einu sinni á sólarhring eða ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring, tekið með mat, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirulyf en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónáemi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjölda  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/l$ .

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

Ef HIV-1 arfgerðarpróf er ekki fyrir hendi er ráðlagður skammtur af PREZISTA 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat.

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

Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndir skammtar PREZISTA ásamt ritonaviri eða cobicistati, með mat, miðað við þyngd hjá börnum. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt PREZISTA hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

| <b>Ráðlagðir skammtar af PREZISTA og ritonaviri<sup>a</sup> eða cobicistati<sup>b</sup> handa börnum (3 til 17 ára) sem ekki hafa áður fengið meðferð</b> |                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                                                                                                                   | <b>Skammtur (einu sinni á sólarhring með mat)</b>                                                                                                                  |
| $\geq 15$ kg til < 30 kg                                                                                                                                  | 600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir einu sinni á sólarhring                                                                                           |
| $\geq 30$ kg til < 40 kg                                                                                                                                  | 675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir einu sinni á sólarhring                                                                            |
| $\geq 40$ kg                                                                                                                                              | 800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir einu sinni á sólarhring eða 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tafla) cobicistat <sup>b</sup> einu sinni á sólarhring |

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

<sup>b</sup> unglíngar 12 ára og eldri

<sup>c</sup> námundað til að auðvelda skömmtun dreifu

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

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

Nota má PREZISTA einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri eða cobicistati, tekið með mat, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirulyf en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónáemi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjölda  $\geq 100$  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 PREZISTA ásamt ritonaviri eða cobicistati miðað við þyngd hjá börnum. Ráðlagður skammtur af PREZISTA, 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). Skammtur PREZISTA ásamt cobicistati fyrir unglínga 12 ára og eldri sem vega minnst 40 kg er 800/150 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt PREZISTA hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

| <b>Ráðlagðir skammtar af PREZISTA og ritonaviri<sup>a</sup> eða cobicistati<sup>b</sup> handa börnum (3 til 17 ára) sem hafa áður fengið meðferð</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 til < 30 kg                                                                                                                             | 600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir einu sinni á sólarhring | 380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir tvisvar á sólarhring |
| $\geq 30$ kg til < 40 kg                                                                                                                             | 675 mg (6,8 ml) <sup>c</sup> PREZISTA/100 mg                             | 460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg                                         |

|         |                                                                                                                                                                    |                                                                       |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|         | (1,2 ml) ritonavir einu sinni á sólarhring                                                                                                                         | (0,8 ml) ritonavir tvisvar á sólarhring                               |
| ≥ 40 kg | 800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir einu sinni á sólarhring eða 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (tafla) cobicistat <sup>b</sup> einu sinni á sólarhring | 600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir tvisvar á sólarhring |

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

<sup>b</sup> unglingar 12 ára og eldri

<sup>c</sup> námundað til að auðvelda skömmtun dreifu

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 PREZISTA (ásamt ritonaviri eða cobicistati) einu sinni á sólarhring fyrir börn sem ekki hafa áður fengið próteasahemil og PREZISTA ásamt ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring fyrir sjúklinga sem hafa áður fengið HIV próteasahemil.

PREZISTA mixtúru, dreifu er hægt að nota fyrir sjúklinga sem ekki geta kynnt PREZISTA töflum. PREZISTA er einnig hægt að fá í 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg og 800 mg filmuhúðuðum töflum.

#### *Ráðleggingar um hvernig bregðast skuli við þegar skammti hefur verið sleppt*

Þessar leiðbeiningar byggjast á helmingunartíma darunavirs þegar cobicistat eða ritonavir er til staðar og ráðlögðu bili milli skammta, sem er u.þ.b. 12 klst. (þegar lyfið er gefið tvisvar á sólarhring) eða u.þ.b. 24 klst. (þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring).

- Ef lyfjagjöf er tvisvar á sólarhring: Í þeim tilvikum sem ekki eru liðnar meira en 6 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt PREZISTA og/eða ritonavir, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan PREZISTA 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.
- Ef lyfjagjöf er einu sinni á sólarhring: Í þeim tilvikum sem ekki eru liðnar meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt PREZISTA og/eða cobicistat eða ritonavir, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan PREZISTA 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.

Ef sjúklingur kastar upp innan við 4 klst. eftir töku lyfsins skal taka annan skammt af PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Darunavir umbrotnar 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 PREZISTA 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 lyfið 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*

Ekki má nota PREZISTA hjá börnum sem

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

PREZISTA ásamt cobicistati skal ekki nota handa börnum 3 til 11 ára sem vega < 40 kg því skammtur cobicistats fyrir þennan hóp hefur ekki verið ákvarðaður (sjá kafla 4.4 og 5.3).

### *Meðganga og eftir fæðingu*

Ekki þarf að aðlaga skammta darunavirs/ritonavirs á meðgöngu og eftir fæðingu. PREZISTA/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 PREZISTA/cobicistati á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með PREZISTA/cobicistati stendur (sjá kafla 4.4 og 4.6). Íhuga má PREZISTA/ritonavir sem annan valkost.

### Lyfjagiöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka PREZISTA, 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).

PREZISTA mixtúra er gefin til inntöku. Hristið flöskuna kröftuglega fyrir hvern skammt. Ekki skal nota munnskammtadæluna sem fylgir með fyrir nein önnur lyf.

## **4.3 Frábendingar**

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

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

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

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

- Samsetningin lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.5).
- Öflugir CYP3A virkjar eins og 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 plasmaþéttni tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum atvikum (á við um darunavir sem er örvað með ritonaviri eða cobicistati) á þess vegna ekki að nota samhliða. Þessi virku efni eru til dæmis:

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

PREZISTA 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  $\geq 2$  nukleosíð-bakritahemlum (NRTIs) hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar (clades) en B (sjá kafla 5.1).

### Börn

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

### Meðganga

PREZISTA/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 PREZISTA/cobicistati á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með PREZISTA/cobicistati stendur (sjá kafla 4.2 og 4.6). Íhuga má PREZISTA ásamt ritonaviri í lágum skömmtum sem annan valkost.

### Aldraðir

Vegna þess að upplýsingar um notkun PREZISTA handa sjúklingum 65 ára og eldri eru takmarkaðar, skal gæta varúðar við notkun PREZISTA 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 eósíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) og Stevens-Johnson heilkenni og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eitrunardreplosi húðþekju og bráðum, dreifðum húðútbrotum með vilsublöðrum (exanthematous pustulosis). Hætta skal notkun PREZISTA 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 eósínafíklafjöld.

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

Darunavir inniheldur súlfonamíðhóp. Gæta skal varúðar við notkun PREZISTA 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 PREZISTA. Á meðan klínískar darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir ( $N=3.063$ ) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með PREZISTA/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 PREZISTA 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, skorpulifur eða hjá sjúklingum sem eru með hækkun á transamínösum áður en meðferð hefst, sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar með PREZISTA 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 lifrarendsima og/eða einkenni eins og þreyta, lystarleysi, ógleði, gula, dökkt þvag, lifrareymsli, lifrarstækkun) hjá sjúklingum sem nota PREZISTA 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 PREZISTA hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma og því má ekki nota PREZISTA handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Vegna aukins styrks óbundins darunavirs í plasma skal nota PREZISTA með varúð handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottnum margúlum undir húð og liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasyki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasahemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkubætti 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 dreyrasyki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

#### *Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur*

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

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð (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 andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og

valdið alvarlegu klínísku 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 sjónbólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (sem áður nefndist *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgu-einkenni og hefja meðferð þegar þarf. Að auki hefur komið fram endurvirkjun áblásturs (herpes simplex) og ristils (herpes zoster) í klínískum rannsóknum þar sem PREZISTA 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 öflugum CYP3A virkjum eins og 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 PREZISTA getur leitt til þess að  $C_{min}$  fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða PREZISTA, skal nota PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PREZISTA 75 mg, 150 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).

PREZISTA mixtúra, dreifa inniheldur natríum metýl parahýdroxýbensóat (E219) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (hugsanlega síðkomnum).

PREZISTA mixtúra, dreifa inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaus.

#### **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 hamlar 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 virkjum 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 hamlar 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.

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

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 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 hækkingu 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.

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 lyfjahvarfabreytur darunavirs á sambærilegan hátt og ritonavir (sjá kafla 5.2).

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

### **Milliverkanatafla**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Í nokkrum milliverkanarannsóknanna (merktar með <sup>#</sup> 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. 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 miðhlutfallatölulutfalls (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 PREZISTA er gefið ásamt lágu skammti af ritonaviri eða cobicistati er hugtakið „örvað PREZISTA“ 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 PREZISTA til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliðanotkun.

| <b>MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Dæmi um lyf flokkuð eftir meðferðarsviði</b>                                                 | <b>Milliverkun<br/>Miðhlutfallatölubreyting (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Ráðleggingar varðandi gjöf<br/>samhliða öðrum lyfjum</b>        |
| <b>HIV ANDRETRÓVEIRULYF</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |
| <b>Hemlar á flutning við samþættingu strengja (<i>Integrase strand transfer inhibitors</i>)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |
| Dolutegravir                                                                                    | dolutegravir AUC $\downarrow$ 22%<br>dolutegravir C <sub>24klst</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 PREZISTA og dolutegravir 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 örvað PREZISTA 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 PREZISTA og didanosins er möguleg án þess að aðlaga þurfi skammtinn. Gefa skal didanosin á fastandi maga og þess vegna skal gefa það 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf örvaðs PREZISTA 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 PREZISTA er notað samhliða tenofovir disoproxili, einkum þegar um er að ræða sjúklinga með undirliggjandi almenndan (systemic) sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eiturvekanir á nýru.<br><br>PREZISTA, 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 PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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 umbrotnar fyrir tilstilli CYP450, er ekki búist við neinum milliverkunum þessara lyfja og örvaðs PREZISTA. | Gefa má örvað PREZISTA samhliða þessum NRTI lyfjum án þess að breyta skömmtum.<br><br>PREZISTA, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta emtricitabins eða lamivudins.                                                                                                                                                                                              |

| <b>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er notað samhliða efavirenz.<br><br>Efavirenz samhliða PREZISTA/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 PREZISTA/ritonaviri, skal nota PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.4).<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun með PREZISTA ásamt cobicistati (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 PREZISTA, 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 PREZISTA ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og nevirapini, án þess að breyta skömmtum.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun með PREZISTA ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 örvað PREZISTA og rilpivirin, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| <b>HIV próteasahemlar - án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágu skömmtum<sup>†</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atazanavir<br>300 mg einu sinni á sólarhring                                                  | <p>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> ↔</p> <p>Atazanavir: samanburður á atazanaviri/<br/>ritonaviri 300/100 mg einu sinni á<br/>sólarhring og atazanaviri 300 mg einu sinni<br/>á sólarhring samhliða darunaviri/ ritonaviri<br/>400/100 mg á tvisvar sinnum á sólarhring.<br/>Darunavir: samanburður á<br/>darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar<br/>sinnum á sólarhring og<br/>darunaviri/ritonaviri 400/100 mg á tvisvar<br/>sinnum á sólarhring samhliða atazanaviri<br/>300 mg einu sinni á sólarhring.</p> | <p>Gefa má PREZISTA, ásamt<br/>ritonaviri í lágu skömmtum, og<br/>atazanaviri, án þess að breyta<br/>skömmtum.</p> <p>Ekki ætti að nota PREZISTA<br/>ásamt cobicistati samhliða öðrum<br/>andretróveirulyfjum sem þarfnast<br/>jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með<br/>samhliða notkun CYP3A4 hemils<br/>(sjá kafla 4.5).</p>                                                                                                                                                        |
| Indinavir<br>800 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring                                            | <p>indinavir AUC ↑ 23%<br/>indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%<br/>indinavir C<sub>max</sub> ↔<br/>#darunavir AUC ↑ 24%<br/>#darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%<br/>#darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: samanburður á<br/>indinaviri/ritonaviri 800/100 mg tvisvar<br/>sinnum á sólarhring og<br/>indinaviri/darunaviri/ritonaviri<br/>800/400/100 mg tvisvar sinnum á<br/>sólarhring.<br/>Darunavir: samanburður á darunaviri/<br/>ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á<br/>sólarhring og darunaviri/ritonaviri<br/>400/100 mg samhliða indinaviri 800 mg<br/>tvisvar sinnum á sólarhring.</p>                                                        | <p>Við samhliða notkun með<br/>PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br/>lágu skömmtum, má vera að<br/>minnka þurfi skammt indinavirs úr<br/>800 mg tvisvar sinnum á sólarhring<br/>í 600 mg tvisvar sinnum á<br/>sólarhring, ef sjúklingurinn þolir<br/>ekki stærri skammtinn.</p> <p>Ekki ætti að nota PREZISTA<br/>ásamt cobicistati samhliða öðrum<br/>andretróveirulyfjum sem þarfnast<br/>jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með<br/>samhliða notkun CYP3A4 hemils<br/>(sjá kafla 4.5)</p> |
| Saquinavir<br>1.000 mg á tvisvar<br>sinnum á sólarhring                                       | <p>#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%</p> <p>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.</p>                                       | <p>Ekki er mælt með samhliða notkun<br/>PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br/>lágu skömmtum, með saquinaviri</p> <p>Ekki ætti að nota PREZISTA<br/>ásamt cobicistati samhliða öðrum<br/>andretróveirulyfjum sem þarfnast<br/>jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með<br/>samhliða notkun CYP3A4 hemils<br/>(sjá kafla 4.5).</p>                                                                                                                                                               |

| <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><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 aðlöguð<br>skömmtum | 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 PREZISTA samhliða<br>samsetningu lyfjanna<br>lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).                                                                                                                    |
| <b>CCR5 BLOKKAR</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Maraviroc<br>150 mg tvisvar sinnum á<br>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 data)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Skammtur maraviroc skal vera<br>150 mg tvisvar sinnum á sólarhring<br>þegar það er gefið samhliða örvuðu<br>PREZISTA                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>α1-ADRENOBLOKKAR</b>                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Alfuzosin                                                                                                                                                                    | Byggt á fræðilegum athugunum er búist við<br>að PREZISTA auki plasmabéttni<br>alfuzosins.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ekki má nota örvað PREZISTA og<br>alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>SVÆFINGALYF</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Alfentanil                                                                                                                                                                   | Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður<br>fyrir tilstilli CYP3A og örvað PREZISTA<br>gæti því hamlað það.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Samhliða notkun með örvuðu<br>PREZISTA getur leitt til þess að<br>minnka þarf skammta alfentanils<br>og krefst eftirlits vegna hættu á<br>langvarandi eða síðkominni<br>öndunarbælingu.                                                                                                                                                                                          |
| <b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Disopyramid<br>Flecainid<br>Lidocain (til altækrar<br>notkunar)<br>Mexiletin<br>Propafenon<br><br>Amiodaron<br>Bepiridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Quinidin<br>Ranolazin | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað<br>PREZISTA auki plasmabéttni hjá þessum<br>lyfjum við hjartsláttartruflunum.<br>(CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Gæta skal varúðar og mælt er með<br>eftirliti með meðferðarþéttni, ef<br>hægt er, fyrir þessi lyf við<br>hjartsláttartruflunum við samhliða<br>notkun með örvuðu PREZISTA.<br><br>Ekki má nota örvað PREZISTA<br>samhliða amiodaroni, bepridili,<br>dronedaroni, ivabradini, quinidini<br>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<br>P-gp)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vegna þess hve þröngt skammtabil<br>digoxins er, er mælt með að í<br>upphafi sé gefinn minnsti<br>mögulegur skammtur digoxins, ef<br>digoxin er gefið sjúklingum sem<br>eru í meðferð með örvuðu<br>PREZISTA. Stækka skal skammt<br>digoxins gætilega til að ná fram<br>tíðluðum klínískum áhrifum,<br>samtímis því sem lagt er<br>heildarmat á klínískt ástand<br>sjúklingsins. |

| SÝKLALYF                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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># darunavir AUC ↓ 13%<br># darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1%<br># darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>Þéttni umbrotsefnisins 14-OH-clarithromycins var ekki mælanleg við samhliða gjöf PREZISTA/ritonavirs.<br>(↑ clarithromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar)                                                                                                                                                         | Gæta skal varúðar þegar clarithromycin er gefið samhliða örvuðu PREZISTA.<br><br>Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum clarithromycins.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| SEGAVARNARLYF/BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Apixaban<br>Rivaroxaban                              | Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs PREZISTA og þessara segavarnarlyfja auki þéttni segavarnarlyfsins.<br>(CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ekki er mælt með notkun örvaðs PREZISTA 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 stakur skammtur:</u><br>dabigatran AUC ↑ 72%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%<br><br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring:</u><br>dabigatran AUC ↑ 18%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%<br><br><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg stakur skammtur:</u><br>dabigatran AUC ↑ 164%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%<br><br><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring:</u><br>dabigatran AUC ↑ 88%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99% | 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 PREZISTA/ritonaviri.<br><br>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 PREZISTA/cobicistati. |
| Ticagrelor                                           | Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun örvaðs PREZISTA og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors (CYP3A og/eða P-gp hömlun).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Clopidogrel                                          | Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels og örvaðs PREZISTA dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Samhliða notkun clopidogrels og örvaðs PREZISTA 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 PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| FLOGAVEIKILYF                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ekki ætti að nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum.<br><br>Ekki má nota þessi lyf samhliða PREZISTA/cobicistat (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Carbamazepin<br>200 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                                                                                                      | carbamazepin AUC ↑ 45%<br>carbamazepin $C_{min}$ ↑ 54%<br>carbamazepin $C_{max}$ ↑ 43%<br>darunavir AUC ↔<br>darunavir $C_{min}$ ↓ 15%<br>darunavir $C_{max}$ ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ekki eru ráðlagðar skammta-breytingar af PREZISTA/ritonavir. Ef þörf er á samhliða meðferð með PREZISTA/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 fáiast. Byggt á niðurstöðunum gæti þurft að minnka skammta carbamazepins um 25-50% þegar gefið samhliða PREZISTA/ritonavir.<br><br>Ekki má nota carbamazepin samhliða PREZISTA ásamt cobicistati (sjá kafla 4.3). |
| Clonazepam                                                                                                                                                              | Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs PREZISTA og clonazepams auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Mælt er með klínisku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA með clonazepami.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| GÆDDEYFÐARLYF                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 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 $C_{min}$ ↓ 37%<br>paroxetin $C_{max}$ ↓ 36%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{min}$ ↔<br>#darunavir $C_{max}$ ↔<br>sertralin AUC ↓ 49%<br>sertralin $C_{min}$ ↓ 49%<br>sertralin $C_{max}$ ↓ 44%<br>#darunavir AUC ↔<br>#darunavir $C_{min}$ ↓ 6%<br>#darunavir $C_{max}$ ↔<br><br>Öfugt við þessi gögn um PREZISTA/ritonavir getur PREZISTA/cobicistat aukið plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun).<br><br>Samhliða notkun örvaðs PREZISTA og þessara geðdeyfðarlyfja getur aukið þéttni geðdeyfðarlyfjanna (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun) | Ef geðdeyfðarlyf eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA 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 PREZISTA, með tilliti til svörunar við geðdeyfðarlyfinu.<br><br>Mælt er með klínisku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA og þessara geðdeyfðarlyfja og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.                                           |

| <b>SYKURSÝKISLYF</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformín                                                                             | Ekki rannsakað. Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að PREZISTA auki plasmabéttni metformíns. (MATE1 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Náið eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta metformíns er ráðlagt hjá sjúklingum sem nota PREZISTA ásamt cobicistati. (á ekki við um PREZISTA sem er notað samhliða ritonaviri)                                                                                                                 |
| <b>ÓGLEDISTILLANDI LYF</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Domperidon                                                                            | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>SVEPPALYF</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Voriconazol                                                                           | Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols. (hvötun á CYP450 ensímum)<br><br>Þéttni voriconazols getur aukist eða minnkað þegar það er gefið samhliða PREZISTA ásamt cobicistati (hömlun á CYP450 ensímum)                                                                                                                                                                           | Ekki ætti að nota voriconazol samhliða örvuðu PREZISTA nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.                                                                                                                                                                         |
| Fluconazol<br>Isavuconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br><br>Clotrimazol           | Ekki rannsakað. Örvað PREZISTA getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið þéttni darunavirs. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)<br><br>Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og örvaðs PREZISTA 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 klínísku eftirliti. Þegar samhliðagjafar 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 PREZISTA 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 örvuðu PREZISTA. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin samhliða örvuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3 og 4.4). |
| <b>MALARÍULYF</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Artemeter/lumefantrín<br>80/480 mg, 6 skammtar<br>við 0, 8, 24, 36, 48 og<br>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 PREZISTA og artemeter/lumefantrín samhliða án skammtaaðlögunar, hins vegar skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantríni.                                                                                                                    |

| LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 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 PREZISTA.<br><br>Ekki má nota rifampicin samhliða meðferð með örvuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rifabutin<br>150 mg einu sinni annan hvern sólarhring | <p>rifabutin AUC** ↑ 55%<br/> rifabutin C<sub>min</sub>** ↑ ND<br/> rifabutin C<sub>max</sub>** ↔<br/> darunavir AUC ↑ 53%<br/> darunavir C<sub>min</sub> ↑ 68%<br/> darunavir C<sub>max</sub> ↑ 39%<br/> ** summa virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25-<i>O</i>-desacetyl umbrotsefni)</p> <p>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 PREZISTA/ritonavir (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og var aukning útsetningar á sólarhring fyrir virka umbrotsefninu 25-<i>O</i>-desacetylrifabutini 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. Ekki liggja fyrir gögn varðandi samanburð við 150 mg einu sinni á sólarhring viðmiðunarskammt.</p> <p>(Rifabutin er hvati og hvarfefni CYP3A.) Aukin almenn útsetning fyrir darunaviri sást þegar PREZISTA ásamt 100 mg af ritonaviri var gefið samhliða rifabutini (150 mg einu sinni annan hvern sólarhring).</p> | <p>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 PREZISTA ásamt ritonaviri. Ef upp koma vandamál sem tengjast öryggi ætti að hugleiða frekari lengingu skammtabíla fyrir rifabutin og/eða eftirlit með rifabutingildum. Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV sýktum sjúklingum. Byggt á upplýsingum um öryggi fyrir PREZISTA/ritonavir er ekki þörf á aðlögun skammta við þessa aukningu á útsetningu fyrir darunaviri sem verður þegar rifabutin er til staðar. Á grundvelli lyfjahvarfalíkans á þessi 75% skammtaminnkun einnig við ef sjúklingar fá rifabutin í öðrum skömmtum en 300 mg/sólarhring.</p> <p>Samhliða notkun PREZISTA ásamt cobicistati og rifabutini er ekki ráðlögð.</p> |
| KRABBAMEINSLYF                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastin<br>Vincristin    | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað PREZISTA auki plasmabéttni hjá þessum krabbameinslyfjum. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem tengjast venjulega þessum lyfjum. Gæta skal varúðar þegar eitthvert þessara krabbameinslyfja er gefið samhliða örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Everolimus<br>Irinotecan                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus eða irinotecans og örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| <b>SEFANDI LYF/GEDROFSLYF</b>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quetiapín                                                                                                                                | Ekki rannsakað. Búið er við að örvað PREZISTA auki plasmabéttni þessa gedrofslyfs.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða quetiapíni þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapíni. Aukin þéttni quetiapíns getur leitt til dás (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Perphenazín<br>Risperidon<br>Thioridazín<br><br>Lurasidon<br>Pimozíd<br>Sertindól                                                        | Ekki rannsakað. Búið er við að örvað PREZISTA auki plasmabéttni þessara gedrofslyfja.<br>(CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vera má að minnka þurfi skammta þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA.<br><br>Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða lurasidoni, pimozídi eða sertindóli (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>β-BLOKKAR</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Carvedilól<br>Metoprolól<br>Timolól                                                                                                      | Ekki rannsakað. Búið er við að örvað PREZISTA auki plasmabéttni þessara β-blokka.<br>(CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA og β-blokka. Íhuga skal að minnka skammta β-blokkans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>KALSIUMGANGALOKAR</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Amlodipín<br>Diltiazem<br>Felodipín<br>Nicardipín<br>Nifedipín<br>Verapamíl                                                              | Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að örvað PREZISTA 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 PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>BARKSTERAR</b>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesoníd, fluticasón, mometason, prednison, triamcinolón) | Fluticasón: í klínískri rannsókn þar sem ritonavír 100 mg hylki voru gefin heilbrigðum einstaklingum tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 µg af fluticasón-propionati í nef (4 sinnum á sólarhring) í 7 daga, jókst plasmabéttni fluticasón-propionats marktækt, en þéttni kortísóls minnkaði aftur á móti um u.þ.b. 86% (90% öryggisbil: 82-89%). Búast má við meiri áhrifum þegar fluticasón 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 ritonavír og fluticasón til innöndunar eða í nef. Áhrif mikillar almennrar útsetningar fyrir fluticasóni á plasmabéttni ritonavírs eru óþekkt.<br><br>Aðrir barksterar: milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. Plasmabéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA, sem leiðir til lækkunar á sermispéttni kortísóls. | Samhliðanotkun örvaðs PREZISTA og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnaheittubælingu.<br><br>Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barstera.<br><br>Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbroti CYP3A t.d. beclometason, einkum ef um langtímanotkun er að ræða. |
| Dexametason (til almennrar verkunar)                                                                                                     | Ekki rannsakað. Dexametason getur minnkað plasmabéttni darunavírs.<br>(CYP3A virkjun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til almennrar (systemic) verkunar samhliða örvuðu PREZISTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bosentan                                                                                | <p>Ekki rannsakað. Samhliða notkun bosentans og örvaðs PREZISTA 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>                                                                                                                | <p>Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.</p> <p>Samhliða notkun PREZISTA ásamt cobicistati og bosentani er ekki ráðlögð.</p>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| NS3-4A próteasahemlar                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Elbasvir/grazoprevir                                                                    | Örvað PREZISTA getur aukið útsetninguna fyrir grazopreviri. (CYP3A og OATP1B hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Glecaprevir/pibrentasvir                                                                | Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað PREZISTA aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)                                                                                                                                                                                                                   | Ekki er mælt með samhliða notkun örvaðs PREZISTA 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. (CYP450 virkjun)                                                                                                                                                                                                           | Ekki má nota örvað PREZISTA, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i> ) (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að útsetning fyrir darunaviri (og einnig fyrir ritonaviri) aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Hvetjandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt. |
| HMG CO-A REDUCTASHEMLAR                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                               | Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða örvuðu PREZISTA. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                     | Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota örvað PREZISTA samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Atorvastatin<br>10 mg einu sinni á sólarhring                                           | <p>atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt<br/>atorvastatin C<sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 falt<br/>atorvastatin C<sub>max</sub> ↑ ≈ 2 falt<br/>#darunavir/ritonavir</p> <p>atorvastatin AUC ↑ 290%<sup>Ω</sup><br/>atorvastatin C<sub>max</sub> ↑ 319%<sup>Ω</sup><br/>atorvastatin C<sub>min</sub> ND<sup>Ω</sup><br/><sup>Ω</sup> með darunaviri/cobicistati 800/150 mg</p> | Þegar nota þarf atorvastatin samhliða örvuðu PREZISTA 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                                                    | <p>pravastatin AUC ↑ 81%<sup>¶</sup><br/>pravastatin C<sub>min</sub> ND<br/>pravastatin C<sub>max</sub> ↑ 63%<br/><sup>¶</sup> allt að 5-föld aukning sást hjá litlum undirhópi</p>                                                                                                                                                                            | Þegar nota þarf pravastatin og örvað PREZISTA 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<br>sólarhring                                              | rosuvastatin AUC ↑ 48%<br>rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144%<br>   samkvæmt birtum niðurstöðum með<br>darunaviri/ritonaviri<br><br>rosuvastatin AUC ↑ 93%<br>rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277%<br>rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup><br><sup>§</sup> með darunaviri/cobicistati 800/150 mg | Þegar nota þarf rosuvastatin og<br>örvað PREZISTA er mælt með að<br>hefja meðferðina með minnsta<br>mögulegum skammti rosuvastatins<br>og auka skammtinn smám saman<br>þar til tilætluð klínísk verkun næst,<br>samtímis því sem fylgst er með<br>öryggi við notkun lyfsins.                                                                             |
| <b>ÖNNUR BLÓÐFITULÆKKANDI LYF</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lomitapid                                                                                     | Byggt á fræðilegum athugunum er búist við<br>að örvað PREZISTA auki útsetningu fyrir<br>lomitapidi við samhliðagjöf.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                     | Má ekki gefa samhliða (sjá<br>kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>H<sub>2</sub>-VIÐTAKABLOKKAR</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ranitidin<br>150 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring                                            | # darunavir AUC ↔<br># darunavir C <sub>min</sub> ↔<br># darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                      | Nota má örvað PREZISTA<br>samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum án<br>þess að breyta þurfi skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Ciclosporin<br>Sirolimus<br>Tacrolimus<br><br>Everolimus                                      | Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum<br>ónæmisbælandi lyfjum eykst við samhliða<br>notkun með örvaðu PREZISTA.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                         | Þegar þessi lyf eru notuð samhliða<br>verður að fylgjast með þétni<br>ónæmisbælandi lyfsins.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun<br>everolimus og örvaðs PREZISTA.                                                                                                                                                                                   |
| <b>BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Salmeterol                                                                                    | Ekki rannsakað. Samhliða notkun<br>salmeterols og örvaðs darunavirs getur<br>aukið plasmabétni salmeterols.                                                                                                                                                                                                | Ekki er mælt með notkun<br>salmeterols samhliða örvaðu<br>PREZISTA. Samsetningin getur<br>aukið hættuna á aukaverkunum af<br>völdum salmeterols á hjarta og<br>æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili,<br>hjartsláttarónotum og<br>gúlshraðtaki.                                                                                                            |
| <b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Metadon<br>einstaklingsbundinn<br>skammtur frá 55 mg til<br>150 mg einu sinni á<br>sólarhring | R(-) metadon AUC ↓ 16%<br>R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%<br><br>PREZISTA/cobicistat getur aftur á móti<br>aukið plasmabétni metadons (sjá SmPC<br>fyrir cobicistat).                                                                                           | Ekki er þörf á að stilla skammt<br>metadons af þegar samhliða notkun<br>með örvaðu PREZISTA hefst.<br>Hins vegar gæti verið þörf á að<br>aðlaga skammtinn af metadoni<br>þegar lyfin eru gefin samhliða í<br>lengri tíma. Því er mælt með<br>klínísku eftirliti vegna þess að<br>hugsanlega þarf að stilla viðhalds-<br>meðferð af hjá sumum sjúklingum. |
| Buprenorphin/naloxon<br>8/2 mg–16/4 mg einu<br>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<br>klínískt mikilvægi hækkunar<br>lyfjahvarfafræðilegra breyta fyrir<br>norbuprenorphin. Hugsanlega er<br>ekki þörf á skammtabreytingum<br>fyrir buprenorphin þegar það er<br>gefið samhliða örvaðu PREZISTA<br>en mælt er með nánu klínísku<br>eftirliti m.t.t. einkenna<br>ópíóíðeitrunar.                                |
| Fentanyl<br>Oxycodon<br>Tramadol                                                              | Byggt á fræðilegum athugunum getur<br>örvað PREZISTA aukið plasmabétni<br>þessara verkjalyfja.<br>(CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                             | Mælt er með klínísku eftirliti við<br>samhliða notkun örvaðs<br>PREZISTA og þessara verkjalyfja.                                                                                                                                                                                                                                                         |

| GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Drospirenon<br/>Etinylestradiol<br/>(3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)</p> <p>Etinylestradiol<br/>Noretindron<br/>35 µg/1 mg einu sinni á sólarhring</p> | <p>drospirenon AUC ↑ 58%<sup>€</sup><br/>drospirenon C<sub>min</sub> ND<sup>€</sup><br/>drospirenon C<sub>max</sub> ↑ 15%<sup>€</sup><br/>etinylestradiol AUC ↓ 30%<sup>€</sup><br/>etinylestradiol C<sub>min</sub> ND<sup>€</sup><br/>etinylestradiol C<sub>max</sub> ↓ 14%<sup>€</sup><br/><sup>€</sup> með darunaviri/cobicistati</p> <p>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</p> | <p>Þegar PREZISTA er gefið samhliða lyfjum sem innihalda drospirenon, er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.</p> <p>Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðar-varnarlyf, sem innihalda estrogen, eru notuð samhliða örvuðu PREZISTA. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts.</p>                                                                              |
| ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Naloxegol                                                                                                                                                       | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða naloxegoli.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Til meðhöndlunar á rístruflunum</p> <p>Avanafil<br/>Sildenafil<br/>Tadalafil<br/>Vardenafil</p>                                                              | <p>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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Ekki má nota avanafil samhliða örvuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra PDE-5 hemla, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða örvuðu PREZISTA. Ef við á að nota örvað PREZISTA 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.</p>       |
| <p>Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi</p> <p>Sildenafil<br/>Tadalafil</p>                                                                              | <p>Ekki rannsakað. Samhliða notkun sildenafilis eða tadalafils, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, og örvaðs PREZISTA getur aukið plasmabéttni sildenafilis eða tadalafils. (CYP3A hömlun)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi samhliða örvuðu PREZISTA. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum tengdum sildenafili (þ.m.t. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi ris og yfirlið). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu PREZISTA.</p> |
| PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Omeprazol<br/>20 mg einu sinni á sólarhring</p>                                                                                                              | <p><sup>#</sup>darunavir AUC ↔<br/><sup>#</sup>darunavir C<sub>min</sub> ↔<br/><sup>#</sup>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Nota má örvað PREZISTA samhliða prótónupumpuþemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| RÓANDI LYF/SVEFNLYF                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Buspiron<br/>Clorazepat<br/>Diazepam<br/>Estazolam<br/>Flurazepam<br/>Midazolam (gefið með inndælingu)<br/>Zolpidem</p> | <p>Ekki rannsakað. Róandi lyf/svefnlyf umbrotna mikið fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða notkun með örvuðu PREZISTA getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessara lyfja.</p> <p>Ef midazolam, gefið með inndælingu, er notað samhliða örvuðu PREZISTA getur það haft í för með sér mikið aukna þéttni þessa benzodiazepins. 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.</p> | <p>Mælt er með klínísku eftirliti við notkun örvaðs PREZISTA samhliða þessum róandi lyfjum/svefnlyfjum og íhuga skal að minnka skammta róandi lyfjanna/svefnlyfjanna.</p> <p>Ef midazolam sem gefið er með inndælingu er notað samhliða örvuðu PREZISTA skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náið 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.</p> <p>Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3).</p> |
| MEDFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dapoxetin                                                                                                                  | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða dapoxetini.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ÞVAGFÆRALYF                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### 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 eiturvekanir hjá afkvæminu.

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

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**

PREZISTA 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 PREZISTA, 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 þróunaráætlunin stóð yfir (N=2.613 sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð sem hófu meðferð með PREZISTA/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fundu 51,3% sjúklunga 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 PREZISTA/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð svipaðar því sem sést með PREZISTA/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 PREZISTA/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 sníkjudýra</i> |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | herpes simplex                                                                                                                                                                                           |
| <i>Blóð og eitlar</i>                         |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð                                                                                                                                                 |
| mjög sjaldgæfar                               | aukinn fjöldi rauðkyrninga                                                                                                                                                                               |
| <i>Ónæmiskerfi</i>                            |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | heilkenni endurvirkjunar ónæmis, (lyfja) ofnæmi                                                                                                                                                          |
| <i>Innkirtlar</i>                             |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | skjaldvakabrestur, hækkun á stýrihormóni skjaldkirtils í blóði                                                                                                                                           |
| <i>Efnaskipti og næring</i>                   |                                                                                                                                                                                                          |
| algengar                                      | sykursýki, blóðþríglyseríðahækkun, blóð-kólesterólhækkun, blóðfituhækkun                                                                                                                                 |
| sjaldgæfar                                    | þvagsýrugigt, lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækkun háþéttunifitupróteina, aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktat dehydógenasa 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, 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 vöfundarhús</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                               | brisdólg, magabólg, maga- og vélindisbakflæði, munnangur, klígja, munnþurrkur, óþægindi í maga, hægðatregða, hækkun lípasa, ropi, truflun á tilfinningaskyni í munni                                                                   |
| mjög sjaldgæfar                          | munnbólg, blóðuppköst, varabólg, varaþurrkur, skán á tungu                                                                                                                                                                             |
| <i>Lifur og gall</i>                     |                                                                                                                                                                                                                                        |
| algengar                                 | hækkun alanin aminotransferasa                                                                                                                                                                                                         |
| sjaldgæfar                               | lifrabólg, frumueyðandi lifrabólg (cytolytic hepatitis), fitulifur, lifrastækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartat aminotransferasa hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalísks 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, útbreidd útbrot, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, exem, roðapöt, ofsvitnun, nætursviti, hárlós, bólur, þurr húð, mislitun nagla                                                                                                 |
| mjög sjaldgæfar                          | lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðapöt (erythema multiforme), húðbólga, flösu húðbólga, 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>s</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, vefspurrkur                                               |

§ 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<br>Tíðniflokkun | Aukaverkun                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Ónæmiskerfi</i>                            |                                                                                                                 |
| algengar                                      | (lyfja) ofnæmi                                                                                                  |
| sjaldgæfar                                    | heilkenni endurvirkjunar ónæmis                                                                                 |
| <i>Efnaskipti og næring</i>                   |                                                                                                                 |
| algengar                                      | lystarleysi, sykursýki, blóðkólesterólhækkun, blóðþriglýseríðahækkun, blóðfituhækkun                            |
| <i>Geðræn vandamál</i>                        |                                                                                                                 |
| algengar                                      | óeðlilegir draumar                                                                                              |
| <i>Taugakerfi</i>                             |                                                                                                                 |
| mjög algengar                                 | höfuðverkur                                                                                                     |
| <i>Meltingarfæri</i>                          |                                                                                                                 |
| mjög algengar                                 | niðurgangur, ógleði                                                                                             |
| algengar                                      | uppköst, kviðverkir, uppþemba, meltingartruflun, vindgangur, hækkuð gildi ensíma í brisi                        |
| sjaldgæfar                                    | bráð brisbólga                                                                                                  |
| <i>Lifur og gall</i>                          |                                                                                                                 |
| algengar                                      | hækkuð gildi lifrarensíma                                                                                       |
| sjaldgæfar                                    | lifrabólga*, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis)*                                                     |
| <i>Húð og undirhúð</i>                        |                                                                                                                 |
| mjög algengar                                 | útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu- og roðapotsútbrot, kláðaútbrot, útbreidd útbrot og ofnæmishúðbólga) |
| algengar                                      | ofsabjúgur, kláði, ofsakláði                                                                                    |
| mjög sjaldgæfar                               | lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum*, Stevens-Johnson heilkenni*                                |
| tíðni ekki þekkt                              | eitrunardreplos húðþekju*, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum*                                             |
| <i>Stoðkerfi og bandvefur</i>                 |                                                                                                                 |
| algengar                                      | vöðvaþrautir                                                                                                    |
| sjaldgæfar                                    | beindrep*                                                                                                       |

|                                                          |                                              |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <i>Nýru og þvagfæri</i>                                  |                                              |
| mjög sjaldgæfar                                          | nýrnakvilli af völdum kristalla <sup>§</sup> |
| <i>Æxlunarfæri og brjóst</i>                             |                                              |
| sjaldgæfar                                               | brjóstastækkun hjá körlum*                   |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> |                                              |
| algengar                                                 | þreyta                                       |
| sjaldgæfar                                               | þróttleysi                                   |
| <i>Rannsóknaniðurstöður</i>                              |                                              |
| algengar                                                 | blóðkreatínínhækkun                          |

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

§ aukaverkunin kom fram eftir markaðssetningu. Samkvæmt leiðbeiningum um Samantekt á eiginleikum lyfs (endurskoðuð útgáfa 2, september 2009) var tíðni þessarar aukaverkunar eftir markaðssetningu ákvörðuð með því að nota 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 einarma rannsókn á 800 mg darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg cobicistati einu sinni á sólarhring og öðrum andretróveirulyfjum hættu 2,2% sjúklinga meðferð vegna útbrot.

Í klínískum rannsóknum á raltegravíri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð komu útbrot, óháð orsök, oftast fram við meðferð sem innihélt PREZISTA/ritonavir + raltegravir samanborið við meðferðir sem innihéldu PREZISTA/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án PREZISTA/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 PREZISTA + raltegravir, 4,2 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA án raltegravirs og 3,8 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án PREZISTA og tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA + raltegravir, 1,1 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA án raltegravirs og 2,3 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án PREZISTA. Útbrotin sem komu fram í klínískum rannsóknum voru væg til í meðallagi alvarleg og leiddu ekki til þess að meðferð var stöðvuð (sjá kafla 4.4).

#### *Efnaskiptabreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andretróveirumeðferð 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 núkelósið 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 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 dreyrasýki*

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

### Börn

Mat á öryggi PREZISTA ásamt 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 og sem vógu a.m.k. 20 kg, sem fengu PREZISTA 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 og sem vó 10 kg til < 20 kg (16 þátttakendur á bilinu 15 til < 20 kg), sem fékk PREZISTA 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 sem vógu a.m.k. 40 kg, sem fengu PREZISTA 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 PREZISTA 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, veirufæðilega bældir, N=7). Mat á öryggi unglinga í þessari rannsókn geindi 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 PREZISTA, 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 PREZISTA, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágu 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 PREZISTA. Meðferð við ofskömmtun með PREZISTA 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 þéttibilinu 87  $\mu$ M til > 100  $\mu$ M, sem hefur eiturveðir 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 aminosýruútskiptingar (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 PREZISTA, 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 PREZISTA/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem urðu fyrir veirufraðilegum meðferðarbresti þar sem veirumagn jókst á ný (by rebound), sem voru næmar fyrir tipranaviri í upphafi voru í langflestum tilvikum enn næmar fyrir tipranaviri eftir meðferðarlok.

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

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

|                                                                                                                                                                                           | ARTEMIS<br>Vika 192                                                         | ODIN<br>Vika 48                                                             |                                                                                 | TITAN<br>Vika 48                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                           | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=343 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=294 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=296 | PREZISTA/<br>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)                                                                                                                                                               | 0/43                                                                        | 1/60                                                                        | 0/42                                                                            | 6/28                                                                            |
| próteasahemla-<br>stökkbreytingar                                                                                                                                                         |                                                                             |                                                                             |                                                                                 |                                                                                 |
| 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

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 veirufraðilegan meðferðarrest við endapunkt í GS-US-216-130 rannsókninni.

|                                                                                                                     | GS-US-216-130<br>Vika 48                                                                                                |                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | Sjúklingar sem ekki höfðu fengið<br>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)                                                                                         | 0/8                                                                                                                     | 1/7                                                                                                            |
| próteasahemla-<br>stökkbreytingar                                                                                   |                                                                                                                         |                                                                                                                |
| Próteasahemla RAMs                                                                                                  | 2/8                                                                                                                     | 1/7                                                                                                            |

| Fjöldi sjúklinga með veirufærðilegan meðferðarþrest <sup>a</sup> og gögn um svipgerðir sem sýna ónæmi gegn 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> Veirufærðilegur meðferðarþrestur 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 meðferðarþrests vegna veirumagnsaukningar í *ARTEMIS* rannsókninni. Ekki var greint frá krossónæmi við aðra HIV-próteasahemla í tilvikum meðferðarþrests 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 nukleósíðbakritahemla 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 ≥ 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 PREZISTA 800 mg einu sinni á sólarhring, ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyffjum

Staðfesting á verkun PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring byggist á greiningu upplýsinga eftir 192 vikna meðferð í slembiröðuðu, opnu III. stigs samanburðarrannsókninni ARTEMIS, hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, þar sem PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við lopinavir/ritonavir 800/200 mg á sólarhring (gefið annaðhvort tvisvar eða einu sinni á sólarhring). Báðir meðferðarhóparnir fengu fasta bakgrunnsmeðferð sem samanstóð af tenofovir disoproxil fumarati 300 mg einu sinni á sólarhring og emtricitabini 200 mg einu sinni á sólarhring.

Taflan hér fyrir neðan sýnir upplýsingar um verkun úr greiningu eftir 48 vikur og 96 vikur í ARTEMIS rannsókninni:

| ARTEMIS                                                                                                  |                                                                             |                                                                |                                                  |                                                                             |                                                                |                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                                                                          | Vika 48 <sup>a</sup>                                                        |                                                                |                                                  | Week 96 <sup>b</sup>                                                        |                                                                |                                                  |
| Niðurstöður                                                                                              | PREZISTA/<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) | PREZISTA/<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>≥ 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+ frumu-<br>talningar<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+ frumu-<br>talningar ≥ 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 meðferðarbrestur 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 PREZISTA/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 48 vikna greiningunni. Þessar niðurstöður voru staðfestar í greiningu á upplýsingum eftir 96 vikna meðferð í *ARTEMIS* rannsókninni. Þessar niðurstöður héldust í 192 vikna meðferð í *ARTEMIS* rannsókninni.

Verkun PREZISTA 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 PREZISTA 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 andretróveirulyfjum og voru með ónæmi fyrir prótesahemlum á háu stigi.

*TITAN* er slembiröðuð, opin III. stigs samanburðarrannsókn þar sem PREZISTA, 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 andretróveirulyfjum en hafa ekki notað lopinavir. Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstendur af a.m.k. 2 andretróveirulyfjum (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                                                                                       | PREZISTA/ritonavir<br>600/100 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring<br>+ OBR<br>N=298 | lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring + OBR<br>N=297 | Munur milli meðferða<br>(95% öryggismörk fyrir<br>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+ frumu-<br>talningar frá upphafsgildi (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 PREZISTA/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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, sem við rannsókn á arfgerðarónæmi við skimun voru ekki með darunavir RAM stökkbreytingar (þ.e. V11I,

V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) og HIV-1 RNA > 1.000 eintök/ml. Greining á verkun grundvallast á 48 vikna meðferð (sjá töflu hér fyrir neðan). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstóð af  $\geq 2$  núkleósíð bakritahemlum (NRTI).

| ODIN                                                                                         |                                                                     |                                                                         |                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Niðurstöður                                                                                  | PREZISTA/ritonavir<br>800/100 mg einu sinni á<br>dag + OBR<br>N=294 | PREZISTA/ritonavir<br>600/100 mg tvisvar<br>sinnum á dag + OBR<br>N=296 | Munur milli meðferða<br>(95% 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 HIV-1<br>RNA (eintök/ml)                                                        |                                                                     |                                                                         |                                                        |
| < 100.000                                                                                    | 77,6% (198/255)                                                     | 73,2% (194/265)                                                         | 4,4% (-3,0; 11,9)                                      |
| $\geq 100.000$                                                                               | 35,9% (14/39)                                                       | 51,6% (16/31)                                                           | -15,7% (-39,2; 7,7)                                    |
| Upphafsgildi CD4+<br>frumutalningar<br>(x 10 <sup>6</sup> /l)                                |                                                                     |                                                                         |                                                        |
| $\geq 100$                                                                                   | 75,1% (184/245)                                                     | 72,5% (187/258)                                                         | 2,6% (-5,1; 10,3)                                      |
| < 100                                                                                        | 57,1% (28/49)                                                       | 60,5% (23/38)                                                           | -3,4% (-24,5; 17,8)                                    |
| HIV-1<br>setraðarþyrping                                                                     | 70,4% (126/179)                                                     | 64,3% (128/199)                                                         | 6,1% (-3,4; 15,6)                                      |
| Tegund B                                                                                     | 90,5% (38/42)                                                       | 91,2% (31/34)                                                           | -0,7% (-14,0; 12,6)                                    |
| Tegund AE                                                                                    | 72,7% (32/44)                                                       | 78,8% (26/33)                                                           | -6,1% (-2,6; 13,7)                                     |
| Tegund C                                                                                     | 55,2% (16/29)                                                       | 83,3% (25/30)                                                           | -28,2% (-51,0; -5,3)                                   |
| Aðrar <sup>c</sup>                                                                           |                                                                     |                                                                         |                                                        |
| Meðalbreyting frá<br>upphafsgildi CD4+<br>frumutalningar (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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations).

PREZISTA/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 fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar en B.

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

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

| Sameinaðar upplýsingar úr POWER 1 og POWER 2                                                          |                                                                                 |                                   |                                      |                                                                                 |                                   |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                       | Vika 48                                                                         |                                   |                                      | Vika 96                                                                         |                                   |                                    |
| Niðurstöður                                                                                           | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum<br>á sólarhring<br>n=131 | Sam-<br>burðar-<br>hópur<br>n=124 | Munur milli<br>meðferða              | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum<br>á sólarhring<br>n=131 | Sam-<br>burðar-<br>hópur<br>n=124 | Munur milli<br>meðferða            |
| HIV RNA<br>< 50 eintök/ml <sup>a</sup>                                                                | 45,0% (59)                                                                      | 11,3%<br>(14)                     | 33,7%<br>(23,4%; 44,1%) <sup>c</sup> | 38,9% (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; 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 andretroveiruvirkni 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 veirufræðileg 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 veirufræðilegar niðurstöður (virologic outcome).

*Hlutfall sjúklinga með svörun (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í viku 24) við PREZISTA 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 RNA < 50 eintök/ml 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 ekki ENF/eru ekki að nota ENF í fyrsta 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 að nota ENF í fyrsta 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 PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eða M, T74P, L76V, I84V eða 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

### Verkun PREZISTA ásamt ritonaviri hjá börnum

*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 lyfjahlæðni, öryggi, þolanleika og verkun PREZISTA, 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 PREZISTA/ritonavir tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum (sjá skammta-ráðleggingar 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                                                        | PREZISTA/ritonavir<br>N=80 |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>                                        | 47,5% (38)                 |
| Meðalbreyting á CD4 <sup>+</sup> 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 veirumagns aukningar (TLOVR non-virologic failure censored algorithm), urðu 24 (30,0%) sjúklingar fyrir meðferðarrest vegna veirumagns aukningar og þar af fengu 17 (21,3%) sjúklingar veirumagns aukningu á ný og 7 (8,8%) sjúklingar fengu ekki veirumagns aukningu á ný.

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

Lyfjahlæðni, öryggi, þolanleiki og verkun PREZISTA/ritonavir 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 og 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 veirufraðileg 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 PREZISTA/ritonavir í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 4.2 varðandi ráðleggingar um skammta miðað við líkamsþyngd).

| ARIEL                                                                        |                          |                           |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Niðurstöður í viku 48                                                        | PREZISTA/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 <sup>+</sup> breyting í prósentum frá upphafsgildi <sup>b</sup>          | 4                        | 4                         |
| Meðalbreyting á CD4 <sup>+</sup> 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.

Börn sem ekki hafa áður fengið andretróvirumeðferð, 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 lyfjahlvörf, öryggi, þolanleika og verkun PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hjá 12 börnum með HIV-1 sýkingu sem ekki hafa áður fengið andretróvirumeðferð, á aldrinum 12 til yngri en 18 ára og sem vega a.m.k. 40 kg. Þessir sjúklingar fengu PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróvirulyfjum. Veirusvörun var skilgreind sem lækkun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma um a.m.k.  $1,0 \log_{10}$  miðað við upphafsgildi.

| DIONE                                                              |                            |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Niðurstöður í viku 48                                              | PREZISTA/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                        |
| $\geq 1,0 \log_{10}$ lækkun 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 rannsóknarlok.

### Verkun PREZISTA ásamt cobicistati hjá börnum

Í opnu, fasa II/III rannsókninni GS-US-216-0128 var lagt mat á verkun, öryggi og lyfjahlvörf darunavirs 800 mg og cobicistats 150 mg (gefið í aðskildum töflum) og í hið minnsta 2 nýkleósíð-bakritahemla (NRTIs) hjá 7 HIV-1 sýktum veirufraðilega bældum unglingum sem vógu minnst 40 kg og höfðu áður fengið meðferð. Sjúklingar voru á stöðugri andretróvirumeðferð (í minnst 3 mánuði), sem samanstóð af darunaviri ásamt ritonaviri með 2 nýkleósíð-bakritahemlum (NRTIs). Skipt var frá ritonaviri yfir í cobicistat 150 mg einu sinni á sólarhring og héldu áfram á darunaviri (N=7) og 2 nýkleósíð-bakritahemlum (NRTIs).

| Veirufraðilegar niðurstöður í viku 48 hjá fullorðnum sem höfðu áður fengið andretróvirumeðferð og voru veirufraðilega bældir |                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| GS-US-216-0128                                                                                                               |                                               |
| Niðurstaða í viku 48                                                                                                         | Darunavir/cobicistat + minnst 2 NRTI<br>(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> Enginn tilreikningur (aðeins rannsóknargildi).

### 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 þriðjungu meðgöngu og eftir fæðingu. Veirufraðileg svörun viðhélst hjá báðum hópnum allt rannsóknartímabilið. Engin smit frá móður til barns komu fram hjá börnum 31 mánuðir sem voru áfram á andretróvirumeðferð 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 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. Cobicistat og ritonavir hamla CYP3A og eykur þannig umtalsvert plasmabéttni darunavirs.

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

#### Frásög

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

Heildaraðgengi eftir inntöku staks 600 mg skammts af darunaviri einu sér var um það bil 37% og jókst í um það bil 82% ef það var tekið með 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Heildaráhrif ritonavirs á 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 lágu skammti af ritonaviri, lægra en þegar það er tekið með mat. Því skal taka PREZISTA 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  $\alpha_1$ -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  $^{14}\text{C}$ -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*

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 PREZISTA/ritonavirs sem voru byggðir á líkamsþyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

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

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið einu sinni á sólarhring, hjá 12 börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vógu a.m.k. 40 kg og höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð, sýndu að PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring leiddi til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring. Þess vegna má nota sama skammt einu sinni á sólarhring hjá unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vega a.m.k. 40 kg og hafa áður fengið meðferð en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjölda  $\geq 100$  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 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 PREZISTA/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 PREZISTA/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+ frumufjölda  $\geq 100$  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>Fullornir 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 lyfjahlvarfa-<br/>breytur</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 lyfjahlvarfa-<br/>breytur</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> Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa í viku 24 frá þátttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.  
<sup>b</sup> Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa á degi 10 frá þátttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.  
<sup>c</sup> N=59 for AUC<sub>tau</sub> og C<sub>tau</sub>.  
<sup>d</sup> Þéttni fyrir skammt (0 klst.) var notuð sem staðgengill fyrir þéttni eftir 24 klst. í þeim tilgangi að meta AUC<sub>tau</sub> og C<sub>tau</sub> í rannsókn GS-US-216-0128.  
<sup>e</sup> N=57 fyrir GLSM C<sub>tau</sub> í rannsókn GS-US-216-0130 og N=5 fyrir rannsókn GS-US-216-0128.

#### Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HIV sýktum sjúklingum sýndi að ekki er marktækur munur á lyfjahvörfum 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 lyfjahvörfum 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 <sup>14</sup>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 PREZISTA ásamt ritonaviri (600/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring, var sýnt fram á að heildarplasmaþéttni 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 PREZISTA með varúð. Áhrif alvarlega skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf darunavirs hafa ekki enn verið rannsökuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

#### Meðgang 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<br>(meðaltal ± staðalfrávik)                                                                                                                                              | Annar þriðjungur meðgöngu<br>(n=17) | Síðasti þriðjungur meðgöngu<br>(n=15) | Eftir fæðingu<br>(6-12 vikur)<br>(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% hærra 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24klst</sub> og C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24klst</sub> og C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24klst</sub> og C<sub>min</sub> 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<sub>min</sub> gildum. Meginástæða þessarar litlu útsetningar er umtalsverð minnkun á útsetningu fyrir cobicistati vegna meðgöngutengdrar ensímvirkjunar (sjá hér fyrir neðan).

| Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/cobicistats 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu |                                    |                                      |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Lyfjahvörf heildar darunavirs<br>(meðaltal ± staðalfrávik)                                                                                                                                               | Annar þriðjungur meðgöngu<br>(n=7) | Síðasti þriðjungur meðgöngu<br>(n=6) | Eftir fæðingu<br>(6-12 vikur)<br>(n=6) |
| C <sub>max</sub> , ng/ml                                                                                                                                                                                 | 4.340 ± 1.616                      | 4.910 ± 970                          | 7.918 ± 2.199                          |
| AUC <sub>24klst</sub> , ng.klst./ml                                                                                                                                                                      | 47.293 ± 19.058                    | 47.991 ± 9.879                       | 99.613 ± 34.862                        |
| C <sub>min</sub> , 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24klst</sub> og C<sub>min</sub> fyrir cobicistat 50%, 63% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru C<sub>max</sub>, AUC<sub>24klst</sub> og C<sub>min</sub> fyrir cobicistat 27%, 49% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

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

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum og hundum, komu aðeins fram takmörkuð áhrif af völdum darunavir meðferðar. Í nagdýrum voru aðal 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 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 marklíffærum í hundum við útsetningu sem jafngilti klínískri útsetningu við ráðlagða skammta.

Í rannsókn sem gerð var á rottum fækkaði gulbúum og hreiðrun mistókst oft, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður. Að öðru leyti komu ekki fram nein áhrif á mökun eða frjósemi við meðferð með darunaviri í skömmum 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 skömmum, 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 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 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 lifrarensím myndast á ekki að nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmum, 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 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 erfðaeftni 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**

Hýdroxýprópýl sellulósi  
Örkristallaður sellulósi  
Natríumkarmellósi  
Sítrónusýrueinhýdrat  
Súkralósi  
Jarðaberjabragðefni  
Bragðeyðandi efni  
Natríum metýl parahýdroxýbensóat (E219)  
Saltsýra (til að stilla sýrustig)  
Hreinsað vatn

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

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

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Forðist að lyfið komist í námunda við mikinn hita.  
Geymið í upprunalegu íláti.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Gulbrún fjölskammta glerflaska fyrir 200 ml af dreifu, með pólýprópýlenloki með LDPE fóðri, pökkuð ásamt 6 ml skammtadælu, fyrir gjöf um munn, með 0,2 ml kvarðabili. Flöskuhálsinn er fóðraður með lágbéttu pólýetýleni (LDPE) sem fellur að skammtadælunni.

PREZISTA mixtúra, dreifa fæst í pakkningu með einni flösku.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Hristið flöskuna kröftuglega fyrir hvern skammt. Ekki skal nota munnskammtadæluna sem fylgir með fyrir nein önnur lyf.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/380/006

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. febrúar 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2013.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## 1. HEITI LYFS

PREZISTA 75 mg filmuhúðaðar töflur.  
PREZISTA 150 mg filmuhúðaðar töflur.  
PREZISTA 600 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### PREZISTA 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 75 mg (sem etanolat).

### PREZISTA 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 150 mg (sem etanolat).

### PREZISTA 600 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 600 mg (sem etanolat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 2,750 mg af sunset yellow FCF (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

### PREZISTA 75 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, 9,2 mm hylkislaga tafla, auðkennd „75“ á annarri hliðinni og „TMC“ á hinn hliðinni.

### PREZISTA 150 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Hvít, 13,7 mm sporöskjulaga tafla, auðkennd „150“ á annarri hliðinni og „TMC“ á hinn hliðinni.

### PREZISTA 600 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Appelsínugul, 21,1 mm sporöskjulaga tafla, auðkennd „600MG“ á annarri hliðinni og „TMC“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

PREZISTA 75 mg, 150 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 andretróveirumeðferð, m.a. þeir sem reynt hafa margar aðrar meðferðir.
- Til meðferðar við HIV-1 sýkingu hjá börnum, 3 ára og eldri sem vega a.m.k. 15 kg.

Þegar ákveðið er að hefja meðferð með PREZISTA, 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 PREZISTA (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 PREZISTA hefst skal ráðleggja sjúklingum að breyta ekki skömmtum, lyfjaformi eða hætta meðferð án þess að ráðfæra sig við lækni.

### Skammtar

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

PREZISTA er einnig fánlegt sem mixtúra, dreifa til notkunar hjá sjúklingum sem geta ekki gleypst PREZISTA töflur (vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PREZISTA mixtúru, dreifu).

### Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið andretrovirumeðferð

Ráðlagður skammtur er 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Nota má PREZISTA 75 mg, 150 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 möguleiki er á ofnæmi fyrir ákveðnum litarefnum eða ef erfitt reynist að gleypa 600 mg töflurnar.

### Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið andretrovirumeðferð

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

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

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

| Ráðlagðir skammtar af PREZISTA 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 PREZISTA/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring |
| ≥ 30 kg til < 40 kg                                                                                                            | 675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring |
| ≥ 40 kg                                                                                                                        | 800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring |

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

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

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

Nota má PREZISTA einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri, tekið með mat, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretrovirulyf 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.

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

Í töflunni hér fyrir neðan eru sýndir skammtar PREZISTA og ritonavirs miðað við þyngd hjá börnum. Ráðlagður skammtur af PREZISTA, 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).

| Ráðlagðir skammtar af PREZISTA töflum og ritonaviri <sup>a</sup> handa börnum sem hafa áður fengið meðferð (3 til 17 ára) |                                                          |                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Líkamsþyngd (kg)                                                                                                          | Skammtur (einu sinni á sólarhring með mat)               | Skammtur (tvisvar á sólarhring með mat)              |
| ≥ 15 kg—< 30 kg                                                                                                           | 600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring | 375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir tvisvar á sólarhring |

|                 |                                                          |                                                       |
|-----------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ≥ 30 kg–< 40 kg | 675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring | 450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir tvisvar á sólarhring  |
| ≥ 40 kg         | 800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring | 600 mg PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir einu sinni á sólarhring fyrir börn sem ekki hafa áður fengið próteasahemil og tvisvar sinnum á sólarhring fyrir sjúklinga sem hafa áður fengið HIV próteasahemil.

Notkun eingöngu 75 mg og 150 mg taflna eða 100 mg/ml mixtúru, dreifu til að ná ráðlögðum skammti af PREZISTA getur verið viðeigandi þegar líkur eru á ofnæmi fyrir ákveðnum litarefnum.

#### *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 PREZISTA og/eða ritonavir, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Darunavir umbrotnar 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 PREZISTA 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 lyfið 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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir hjá börnum yngri en 3 ára, vegna öryggis (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Skammtaáætlun fyrir PREZISTA 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. PREZISTA/ritonavir á eingöngu að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4, 4.6 og 5.2).

### Lyfjagiöf

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

## **4.3 Frábendingar**

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

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

Samsett meðferð með öflugum CYP3A virkjum, eins og rifampicini, og PREZISTA ásamt 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 PREZISTA, 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, metýlergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimoqid, quetiapin, sertindol (sjá kafla 4.5)
- triazolam, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu)
- sildenafil - þegar það er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (sjá kafla 4.5).
- ticagrelor (sjá kafla 4.5).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

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

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

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

Darunavir binst einkum við  $\alpha_1$ -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

PREZISTA 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 PREZISTA fyrir börn yngri en 3 ára eða léttari en 15 kg (sjá kafla 4.2 og 5.3).

#### Meðganga

PREZISTA/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 PREZISTA handa sjúklingum 65 ára og eldri eru takmarkaðar, skal gæta varúðar við notkun PREZISTA 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 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 vilsblöðrum (exanthematous pustulosis). Hætta skal notkun PREZISTA 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 PREZISTA/ritonavir + raltegravir samanborið við sjúklinga sem fengu PREZISTA/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án PREZISTA (sjá kafla 4.8).

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

Gera skal viðeigandi rannsóknastofuprófanir áður en meðferð með PREZISTA/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 PREZISTA/ritonaviri.

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

### Sjúklingar með aðra sjúkdóma

#### *Skert lifrarstarfsemi*

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

#### *Skert nýrnastarfsemi*

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

#### *Sjúklingar með dreyrasyki*

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottum margúlum undir húð og liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasyki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasa-hemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkubætti 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 dreyrasyki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

#### *Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur*

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

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð (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 andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólguðsvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku 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 bólgu-einkenni og hefja meðferð þegar þarf. Að auki hefur komið fram endurvirkjun áblásturs (herpes simplex) og ristils (herpes zoster) í klínískum rannsóknum þar sem PREZISTA 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.

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

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

PREZISTA 600 mg töflur innihalda sunset yellow FCF (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg töflur innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

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

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

Ekki má nota PREZISTA ásamt ritonaviri í lágu 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 lyfjahvörf 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 PREZISTA ásamt ritonaviri í lágu skömmtum sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (sjá kafla 4.4 og 5.2).

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

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

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

Darunavir og ritonavir umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Búast má við því að lyf sem hvata virkni CYP3A auki úthreinsun darunavirs og ritonavirs, sem leiðir til minnkaðrar plasmabéttni darunavirs og ritonavirs (t.d. rifampicin, 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 PREZISTA/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 miðhlutfallatölulutfalls (geometric mean ratio) sem er innan ( $\leftrightarrow$ ), undir ( $\downarrow$ ) eða yfir ( $\uparrow$ ) 80-125% bilinu (ekki ákvarðað tilgreint sem „ND“).

Nokkrar milliverkanarannsóknanna (auðkenndar með # í töflunni hér að neðan) voru framkvæmdar með minni skömmtum af darunaviri en þeim sem ráðlagðir eru eða með breyttri skammtaáætlun (sjá kafla 4.2. Skammtar og lyfjagjöf). 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 PREZISTA til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliðanotkun.

| <b>MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dæmi um lyf flokkuð eftir meðferðarsviði</b>                                                 | <b>Milliverkun<br/>Miðhlutfallatölubreyting (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum</b>                                                                                                                                                                                             |
| <b>HIV ANDRETRÓVEIRULYF</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Hemlar á flutning við samþættingu strengja (<i>Integrase strand transfer inhibitors</i>)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Dolutegravir                                                                                    | dolutegravir AUC $\downarrow$ 22%<br>dolutegravir $C_{24klst}$ $\downarrow$ 38%<br>dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11%<br>darunavir $\leftrightarrow$ *<br>* Notaður var samanburður á niðurstöðum rannsókna á lyfjahvarfagögnum sem áður höfðu sést (historical pharmacokinetic data) | Nota má PREZISTA, 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og raltegraviri, án þess að breyta skömmtum.                                               |
| <b>Núkleósíð bakritahemlar (NRTIs)</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Didanosin<br>400 mg einu sinni á sólarhring                                                     | didanosin AUC $\downarrow$ 9%<br>didanosin $C_{min}$ ND<br>didanosin $C_{max}$ $\downarrow$ 16%<br>darunavir AUC $\leftrightarrow$<br>darunavir $C_{min}$ $\leftrightarrow$<br>darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$                                                                       | Notkun PREZISTA, 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 PREZISTA/ritonavir með mat. |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tenofovir disoproxil<br>245 mg einu sinni á<br>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<br>flutning í nýrnapiplum)                                                                               | Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi<br>eigi við þegar PREZISTA, ásamt<br>ritonaviri í lágu skömmtum, er notað<br>samhliða tenofovir disoproxili, einkum<br>þegar um er að ræða sjúklinga með<br>undirliggjandi almennan (systemic)<br>sjúkdóm eða nýrna sjúkdóm, eða<br>sjúklinga sem nota lyf sem haft geta<br>eiturverkanir á nýru.                                                                                                                                                                                                                     |
| Emtricitabin/tenofovir<br>alafenamid                                   | tenofovir alafenamid ↔<br>tenofovir ↑                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ráðlagður skammtur af<br>emtricitabin/tenofovir alafenamidi er<br>200/10 mg einu sinni á sólarhring þegar<br>það er notað með PREZISTA, ásamt<br>ritonaviri í lágu skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Abacavir<br>Emtricitabin<br>Lamivudin<br>Stavudin<br>Zidovudin         | Ekki rannsakað. Vegna annarskonar<br>brothvarfsleiða hinna NRTI lyfjanna<br>zidovudins, emtricitabins, stavudins,<br>lamivudins, sem einkum skiljast út um<br>nýru, og abacavirs sem ekki umbrotnar<br>fyrir tilstilli CYP450, er ekki búist við<br>neinum milliverkunum þessara lyfja og<br>PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágu<br>skömmtum. | Gefa má PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br>lágu skömmtum, samhliða þessum<br>NRTI lyfjum án þess að breyta<br>skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTIs)</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Efavirenz<br>600 mg einu sinni á<br>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<br>með eiturverkunum á miðtaugakerfi í<br>tengslum við aukna útsetningu fyrir<br>efavirenz, þegar PREZISTA, ásamt<br>ritonaviri í lágu skömmtum, er notað<br>samhliða efavirenz.<br><br>Efavirenz samhliða<br>PREZISTA/ritonaviri 800/100 mg einu<br>sinni á sólarhring getur leitt til þess að<br>C <sub>min</sub> fyrir darunavir verði undir<br>kjörgildum. Ef nota á efavirenz<br>samhliða PREZISTA/ritonaviri, skal<br>nota PREZISTA/ritonavir 600/100 mg<br>tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla<br>4.4). |
| Etravirin<br>100 mg tvisvar sinnum<br>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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br>lágu skömmtum, og etravirini 200 mg<br>tvisvar sinnum á sólarhring, án þess að<br>breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Nevirapin<br>200 mg á tvisvar<br>sinnum á sólarhring                   | nevirapin AUC ↑ 27%<br>nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47%<br>nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18%<br>#darunavir: þéttni<br>var sambærileg við það sem áður hafði<br>sést (historical data)<br>(↑ nevirapin vegna CYP3A hömlunar)                                                                                                                  | Gefa má PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br>lágu skömmtum, og nevirapini, án<br>þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rilpivirin<br>150 mg einu sinni á<br>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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br>lágu skömmtum, og rilpivirini, án þess<br>að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| <b>Próteasahemlar - án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágum skömmtum<sup>†</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atazanavir<br>300 mg einu sinni á sólarhring                                               | <p>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> ↔</p> <p>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.</p> <p>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.</p> | Gefa má PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og atazanaviri, án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                         |
| Indinavir<br>800 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                            | <p>indinavir AUC ↑ 23%<br/>indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%<br/>indinavir C<sub>max</sub> ↔<br/>#darunavir AUC ↑ 24%<br/>#darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%<br/>#darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: samanburður á indinaviri/ritonaviri 800/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og indinaviri/darunaviri/ritonaviri 800/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.</p> <p>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.</p>                                                       | Við samhliða notkun með PREZISTA, 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. |
| Saquinavir<br>1.000 mg á tvisvar sinnum á sólarhring                                       | <p>#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%</p> <p>Saquinavir: samanburður á saquinaviri/ritonaviri 1.000/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og saquinaviri/darunaviri/ritonaviri 1.000/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.</p> <p>Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða saquinaviri 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring.</p>                                         | Ekki er mælt með samhliða notkun PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum 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                                                                                                           | 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 aðlöguð<br>skömmtum | Vegna þess að útsetning (AUC) fyrir darunaviri minnkar um 40% hafa hæfilegir skammtar af samsetningunni ekki verið ákvarðaðir. Þess vegna má ekki nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða samsetningu lyfjanna lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).                                                                                        |
| <b>CCR5 BLOKKAR</b>                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Maraviroc<br>150 mg 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<br>sambærileg við það sem áður hafði sést<br>(historical data)                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Skammtur maraviroc skal vera 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>α1-ADRENOBLOKKAR</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Alfuzosin                                                                                                                                                                  | Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að PREZISTA auki plasmabéttni alfuzosins.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ekki má nota PREZISTA með ritonaviri í lágum skömmtum og alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>SVÆFINGALYF</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Alfentanil                                                                                                                                                                 | Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður fyrir tilstilli CYP3A og PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, gæti því hamlað það.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Samhliða notkun með PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur leitt til þess að minnka þarf skammta alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarbælingu.                                                                                                                                                         |
| <b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Disopyramid<br>Flecainid<br>Lidocain (til altækra<br>notkunar)<br>Mexiletin<br>Propafenon<br><br>Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Quinidin<br>Ranolazin | Ekki rannsakað. Búist er við að PREZISTA auki plasmabéttni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum.<br>(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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.<br><br>Ekki má nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða amiodaroni, bepridili, dronedaroni, ivabradini, quinidini og ranolazini (sjá kafla 4.3). |
| Digoxin<br>0,4 mg stakur<br>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 darunaviri/ritonaviri. Stækka skal skammt digoxins gætilega til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum, samtímis því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.       |

| <b>SÝKLALYF</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Claritromycin<br>500 mg tvisvar sinnum<br>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 PREZISTA/ritonavirs.<br>(↑ claritromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar) | Gæta skal varúðar þegar claritromycin er gefið samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.<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 PREZISTA og þessara segavarnarlyfja auki þéttni segavarnarlyfsins.<br>(CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                        | Ekki er mælt með notkun örvaðs PREZISTA 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 stakur skammtur:</u><br>dabigatran AUC ↑ 72%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%<br><br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg einu 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 PREZISTA/ritonaviri. |
| Ticagrelor                                             | Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun örvaðs PREZISTA og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors (CYP3A og/eða P-gp hömlun).                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                         |
| Clopidogrel                                            | Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels og örvaðs PREZISTA dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.                                                                                                                                                                                            | Samhliða notkun clopidogrels og örvaðs PREZISTA er ekki ráðlögð. Ráðlagt er að nota önnur blóðflöguhemjandi lyf sem verða ekki fyrir CYP hömlun eða virkjun (t.d. prasugrel).                                                             |
| Warfarin                                               | Ekki rannsakað. Vera má að þéttni warfarins breytist við samhliða notkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                               | Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða PREZISTA, 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. (hvötun á CYP450 ensímum)                                                                                                                                                                                                                    | Ekki ætti að nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum.                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carbamazepin<br>200 mg tvisvar sinnum<br>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 PREZISTA/ritonavir. Ef þörf er á samhliða meðferð með PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir.                                                                                                                                      |
| Clonazepam                                                                                                                                                                    | Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs PREZISTA og clonazepams auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA og clonazepams.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>GEÐDEYÐARLYF</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Paroxetin<br>20 mg einu sinni á<br>sólarhring<br><br>Sertralin<br>50 mg einu sinni á<br>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>Samhliða notkun PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og þessara geðdeyfðarlyfja getur aukið þéttni geðdeyfðarlyfjanna (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun) | Ef geðdeyfðarlyf eru gefin samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, með tilliti til svörunar við geðdeyfðarlyfinu.<br><br>Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og þessara geðdeyfðarlyfja og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins. |
| <b>ÓGLEÐISTILLANDI LYF</b>                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Domperidon                                                                                                                                                                    | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SVEPPALYF</b>                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Voriconazol                                                                                                                                                                   | Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols. (hvötun á CYP450 ensímum)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ekki ætti að nota voriconazol samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fluconazol<br>Isavuconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol                              | Ekki rannsakað. PREZISTA getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið þéttni darunavirs.<br>(CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Þegar samhliðagjafir er þörf skal sólarhringsskammtur af itraconazoli ekki vera stærri en 200 mg.                                                                                                                                                                                                     |
| Clotrimazol                                                                           | Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið plasmabéttni darunavirs og/eða clotrimazols.<br>darunavir AUC <sub>24klst.</sub> ↑ 33% (byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis)                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Colchicin                                                                             | Ekki rannsakað. Samhliða notkun colchicins og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3 og 4.4). |
| <b>MALARÍULYF</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>dihydroartemisinín AUC ↓ 18%<br>dihydroartemisinín C <sub>min</sub> ↔<br>dihydroartemisinín 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 PREZISTA og artemeter/lumefantrín samhliða án skammtaöðlögunar, 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 þéttni annarra próteasahemla sem getur valdið meðferðarþresti (virological failure) og myndun ónæmis (CYP450 ensím örvun). Þegar reynt hefur verið að vinna bug á minnkaðri útsetningu með því að hækka skammtinn af öðrum próteasahemlum með ritonaviri í lágum skömmtum kom fram mikið af aukaverkunum frá lifur við notkun rifampicins. | Ekki er mælt með samhliða notkun rifapentins og PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.<br><br>Ekki má nota rifampicin samhliða samsettri meðferð með PREZISTA og ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                        |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifabutin<br>150 mg einu sinni<br>annan hvern<br>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<br/>almenn útsetning á sólarhring var<br/>sambærileg fyrir rifabutin 300 mg einu<br/>sinni á sólarhring, gefið eitt sér, og af<br/>150 mg einu sinni annan hvern<br/>sólarhring, í samsettri meðferð með<br/>PREZISTA/ritonavir (600/100 mg<br/>tvisvar sinnum á sólarhring) og var<br/>aukning útsetningar á sólarhring fyrir<br/>virka umbrotsefninu<br/>25-<i>O</i>-desacetyl-rifabutini u.þ.b. 10-föld.<br/>AUC 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<br/>samanburð við 150 mg einu sinni á<br/>sólarhring viðmiðunarskammt.</p> <p>(Rifabutin er hvati og hvarfefni<br/>CYP3A.) Aukin almenn útsetning fyrir<br/>darunaviri sást þegar PREZISTA ásamt<br/>100 mg af ritonaviri var gefið samhliða<br/>rifabutini (150 mg einu sinni annan<br/>hvern sólarhring).</p> | <p>Þörf er á 75% skammtaminnkun<br/>rifabutins frá hefðbundnum skammti af<br/>300 mg/sólarhring (þ.e. rifabutin<br/>150 mg einu sinni annan hvern<br/>sólarhring) og auknu eftirliti með<br/>aukaverkunum tengdum rifabutini hjá<br/>sjúklingum sem fá samhliða PREZISTA<br/>ásamt ritonaviri. Ef upp koma vandamál<br/>sem tengjast öryggi ætti að hugleiða<br/>frekari lengingu skammtabíla fyrir<br/>rifabutin og/eða eftirlit með<br/>rifabutingildum.</p> <p>Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar<br/>um viðeigandi meðferð við berklum hjá<br/>HIV sýktum sjúklingum.</p> <p>Byggt á upplýsingum um öryggi fyrir<br/>PREZISTA/ritonavir er ekki þörf á<br/>aðlögun skammta við þessa aukningu á<br/>útsetningu fyrir darunaviri sem verður<br/>þegar rifabutin er til staðar.</p> <p>Á grundvelli lyfjahvarfalíkans á þessi<br/>75% skammtaminnkun einnig við ef<br/>sjúklingar fá rifabutin í öðrum<br/>skömmtum en 300 mg/sólarhring.</p> |
| <b>KRABBAMEINSLYF</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastin<br>Vincristin          | Ekki rannsakað. Búist er við að<br>PREZISTA auki plasmabéttni hjá<br>þessum krabbameinslyfjum.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar<br>þau eru gefin samhliða PREZISTA,<br>ásamt ritonaviri í lágum skömmtum,<br>sem getur leitt til aukinna aukaverkana<br>sem tengjast venjulega þessum lyfjum.<br>Gæta skal varúðar þegar eitthvert<br>þessara krabbameinslyfja er gefið<br>samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br>lágum skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Everolimus<br>Irinotecan                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ekki er mælt með samhliða notkun<br>everolimus eða irinotecans og<br>PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum<br>skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>SEFANDI LYF/GEÐROFSLYF</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Quetiapin                                                   | Ekki rannsakað. Búist er við að<br>PREZISTA auki plasmabéttni þessa<br>geðrofslyfs.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ekki má nota PREZISTA, ásamt<br>ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða<br>quetiapini þar sem það getur aukið<br>eiturverkanir tengdar quetiapini. Aukin<br>þéttni quetiapins getur leitt til dás (sjá<br>kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perphenazin<br>Risperidon<br>Thioridazin                                                                                                 | Ekki rannsakað. Búist er við að PREZISTA auki plasmabéttni þessara geðrofslyfja.<br>(CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Vera má að minnka þurfi skammta þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                        |
| Lurasidon<br>Pimozid<br>Sertindol                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ekki má nota PREZISTA, 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 PREZISTA auki plasmabéttni þessara β-blokka.<br>(CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun PREZISTA 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hækki plasmabéttni kalsíumgangaloka.<br>(CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðarverkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                          |
| <b>BARKSTERAR</b>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon) | Fluticason: í klínískri rannsókn þar sem ritonavir 100 mg hylki voru gefin heilbrigðum einstaklingum tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 µg af fluticasonpropionati 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. | Samhliðanotkun PREZISTA með ritonaviri í lágum skömmtum og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu.                |
|                                                                                                                                          | Aðrir barksterar: milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. Plasmabéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða PREZISTA ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, sem leiðir til lækkunar á sermisþéttni kortisóls.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barstera. |
| Dexametason (til almennrar verkunar)                                                                                                     | Ekki rannsakað. Dexametason getur minnkað plasmabéttni darunavirs.<br>(CYP3A hvötun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbroti CYP3A t.d. beclometason, einkum ef um langtímanotkun er að ræða.                                                                                                            |
| <b>ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR</b>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| Bosentan                                                                                                                                 | Ekki rannsakað. Samhliða notkun bosentans og PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið plasmabéttni bosentans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                    |
|                                                                                                                                          | Búast má við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess.<br>(CYP3A virkjun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |

| ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)                        |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NS3-4A próteasahemlar                                                          |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Elbasvir/grazoprevir                                                           | PREZISTA ásamt ritonaviri í lágum skömmtum getur aukið útsetninguna fyrir grazopreviri. (CYP3A og OATP1B hömlun)                                                                       | Ekki má nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Glecaprevir/pibrentasvir                                                       | Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað PREZISTA aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)                                           | Ekki er mælt með samhliða notkun örvaðs PREZISTA og glecaprevirs/pibrentasvirs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| NÁTTÚRULYF                                                                     |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i> ) | Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs og ritonavirs. (CYP450 hvötun)                                                                           | Ekki má nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i> ) (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að útsetning fyrir darunaviri (og einnig fyrir ritonaviri) aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Hvetjandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt. |
| HMG CO-A REDUCTASHEMLAR                                                        |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                      | Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. (CYP3A hömlun) | Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum 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 <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 falt<br>atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2 falt<br>#darunavir/ritonavir                                       | Þegar nota þarf atorvastatin samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er mælt með því að hefja meðferðina með 10 mg skammti af atorvastatini einu sinni á sólarhring. Auka má skammt atorvastatins smám saman, í samræmi við klíniska svörun.                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pravastatin<br>40 mg stakur skammtur                                           | pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup><br>pravastatin C <sub>min</sub> ND<br>pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63%<br><sup>¶</sup> allt að 5-föld aukning sást hjá litlum undirhópi           | Þegar nota þarf pravastatin og PREZISTA ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, 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 <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup><br><sup>  </sup> samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri                      | Þegar nota þarf rosuvastatin og PREZISTA ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, 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 PREZISTA auki útsetningu fyrir lomitapidi við samhliðagiðf. (CYP3A hömlun)                                                          | Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| <b>H<sub>2</sub>-VIÐTAKABLOKKAR</b>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ranitidin<br>150 mg tvisvar sinnum<br>á sólarhring                                                                                                         | #darunavir AUC ↔<br>#darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#darunavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nota má PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br>lágum skömmtum, samhliða<br>H <sub>2</sub> -viðtakablokkum án þess að breyta<br>þurfi skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ciclosporin<br>Sirolimus<br>Tacrolimus<br><br>Everolimus                                                                                                   | Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum<br>ónæmisbælandi lyfjum eykst við<br>samhliða notkun með PREZISTA,<br>ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                          | Þegar þessi lyf eru notuð samhliða<br>verður að fylgjast með þéttni<br>ónæmisbælandi lyfsins.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun<br>everolimus og PREZISTA, ásamt<br>ritonaviri í lágum skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF</b>                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Salmeterol                                                                                                                                                 | Ekki rannsakað. Samhliða notkun<br>salmeterols og darunavirs, ásamt<br>ritonaviri í lágum skömmtum, getur<br>aukið plasmabéttni salmeterols.                                                                                                                                                                                                                                               | Ekki er mælt með notkun salmeterols<br>samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í<br>lágum skömmtum. Samsetningin getur<br>aukið hættuna á aukaverkunum af<br>völdum salmeterols á hjarta og<br>æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili,<br>hjartsláttarónotum og gúlshraðtakti.                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA</b>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Metadon<br>einstaklingsbundinn<br>skammtur frá 55 mg<br>til 150 mg einu sinni á<br>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<br>metadons af þegar samhliða notkun með<br>PREZISTA/ritonavir hefst. Hins vegar<br>gæti verið þörf á auknum skammti af<br>metadoni þegar lyfin eru gefin samhliða<br>í lengri tíma vegna örvunar á umbrotum<br>af völdum ritanovirs. Því er mælt með<br>klínísku eftirliti vegna þess að<br>hugsanlega þarf að stilla viðhalds-<br>meðferð af hjá sumum sjúklingum.                                                                                          |
| Buprenorphin/naloxon<br>8/2 mg–16/4 mg einu<br>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<br>mikilvægi hækkunar lyfjahvarfa-<br>fræðilegra breyta fyrir norbuprenorphin.<br>Hugsanlega er ekki þörf á skammta-<br>breytingum fyrir buprenorphin þegar<br>það er gefið samhliða<br>PREZISTA/ritonaviri en mælt er með<br>nánu klínísku eftirliti m.t.t. einkenna<br>óþjálfaðrar.                                                                                                                                                                   |
| Fentanyl<br>Oxycodon<br>Tramadol                                                                                                                           | Byggt á fræðilegum athugunum getur<br>örvað PREZISTA aukið plasmabéttni<br>þessara verkjalyfja.<br>(CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                            | Mælt er með klínísku eftirliti við<br>samhliða notkun örvaðs PREZISTA og<br>þessara verkjalyfja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN</b>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Drospirenon<br>Etinylestradiol<br>(3 mg/0,02 mg einu<br>sinni á sólarhring)<br><br>Etinylestradiol<br>Noretindron<br>35 µg/1 mg einu sinni<br>á sólarhring | Ekki rannsakað með<br>darunaviri/ritonaviri.<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 PREZISTA er gefið samhliða<br>lyfjum sem innihalda drospirenon, er<br>klínískt eftirlit ráðlagt vegna<br>hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.<br><br>Mælt er með annarri eða viðbótar-<br>getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf,<br>sem innihalda estrogen, eru notuð<br>samhliða PREZISTA ásamt ritonaviri í<br>lágum skömmtum.<br><br>Sjúklingar sem nota estrogen sem<br>uppbótarmeðferð með hormónum, eiga<br>að vera undir eftirliti læknis með tilliti<br>til einkenna estrogenskorts. |

| ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Naloxegol                                                                            | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                   | Ekki má nota örvað PREZISTA 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. | Ekki má nota avanafil samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra PDE-5 hemla, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Ef við á að nota PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða sildenafili, vardenafili eða tadalafil, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafilis sem ekki er stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða staks skammts af tadalafil sem ekki er stærri en 10 mg á 72 klst.          |
| Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi<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. (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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3).<br>Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. |
| 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða prótónupumpuhemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| RÓANDI LYF/SVEFNLYF                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 PREZISTA/ritonaviri getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessara lyfja.<br><br>Ef midazolam, gefið með inndælingu, er notað samhliða PREZISTA, 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 PREZISTA 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 PREZISTA, 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3). |
| MEDFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Dapoxetin                                                                                                                                                                                 | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða dapoxetini.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| ÞVAGFÆRALYF                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 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 PREZISTA ásamt 100 mg af ritonaviri og einhverjum öðrum próteasahemli (t.d. (fos)amprenaviri og tipranaviri) hafa ekki verið staðfest hjá HIV sjúklingum. Samkvæmt nógildandi 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 brjóstagjöf

### Meðganga

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

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

PREZISTA, 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 eiturverkanir hjá afkvæminu.

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

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**

PREZISTA 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 PREZISTA, 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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð svipaðar því sem sést með PREZISTA/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 PREZISTA/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                                    | 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, lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækkun háþétnifitupróteina, aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktat dehydógenasa 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, athyglístruflanir, skert minni, svefnþrunging                                                                                |
| 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 vöfundarhús</i>               |                                                                                                                                                                                                        |
| sjaldgæfar                               | Svimi                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Hjarta</i>                            |                                                                                                                                                                                                        |
| sjaldgæfar                               | hjartadrep, hjartaöng, lenging á QT-bili á hjartalínuriti, hraðtaktur                                                                                                                                  |
| mjög sjaldgæfar                          | brátt hjartadrep, hægláttur (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, upphemba, vindgangur                                                                                                            |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| sjaldgæfar                                               | brisbólga, 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 alkalísks fosfataasa í blóði, hækkun gamma-glutamyltransferasa |
| <i>Húð og undirhúð</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                                            |
| algengar                                                 | útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu-, roðapots- og kláðaútbrot), kláði                                                                                                                                                              |
| sjaldgæfar                                               | ofsabjúgur, útbreidd útbrot, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, exem, roðapöt, ofsvitnun, nætursviti, hárlos, bólur, þurr húð, mislitun nagla                                                                                                     |
| mjög sjaldgæfar                                          | lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaröðapöt (erythema multiforme), húðbólga, flösuþúðbólga, húðvefjarskemmd, húðþurrkur                                                        |
| tíðni ekki þekkt                                         | eitrundreplos 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 þvaghæði</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                                                 | þróttleysi, þreyta                                                                                                                                                                                                                         |
| sjaldgæfar                                               | hækkaður líkamshiti, brjóstverkur, bjúgur á útlimum, lasleiki, hitatilfinning, viðkvæmni, verkur                                                                                                                                           |
| mjög sjaldgæfar                                          | kuldahrollur, óeðlilegar tilfinningar, vefþurrkur                                                                                                                                                                                          |

---

§ aukaverkunin kom fram eftir markaðssetningu. Samkvæmt leiðbeiningum um Samantekt á eiginleikum lyfs (endurskoðuð útgáfa 2, september 2009) var tíðni þessarar aukaverkunar eftir markaðssetningu ákvörðuð með því að nota þrenningarregluna (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 á raltegravíri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð komu útbrot, óháð orsök, oftast fram við meðferð sem innihélt PREZISTA/ritonavir + raltegravir samanborið við meðferðir sem innihéldu PREZISTA/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án PREZISTA/ritonavir. 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 PREZISTA + raltegravir, 4,2 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA án raltegravirs og 3,8 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án PREZISTA og tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA + raltegravir, 1,1 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA án raltegravirs og 2,3 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án PREZISTA. Útbrotin sem komu fram í klínískum rannsóknum voru væg til í meðallagi alvarleg og leiddu ekki til þess að meðferð var stöðvuð (sjá kafla 4.4).

#### *Efnaskiptabreytur*

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

#### *Vandamál í stoðkerfi*

Greint hefur verið frá 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 andreróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

#### *Heilkenni endurvirkjunar ónæmis*

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andreróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um 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 sjálfsprottnum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki sem eru í meðferð með andreróveiru 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 andreróveirumeðferð, á aldrinum 6 til 17 ára og sem vögu a.m.k. 20 kg, sem fengu PREZISTA töflur, ásamt ritonavíri í lágum skömmtum, tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andreróveirulyfjum.
- 21 barn með HIV-1 sýkingu, sem hafði áður fengið andreróveirumeðferð, á aldrinum 3 til < 6 ára og sem vóg 10 kg til < 20 kg (16 þátttakendur á bilinu 15 til < 20 kg), sem fékk PREZISTA mixtúru, dreifu, ásamt ritonavíri í lágum skömmtum, tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andreróveirulyfjum.

- 12 börn með HIV-1 sýkingu, sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 12 til 17 ára og sem vógu a.m.k. 40 kg, sem fengu PREZISTA 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 PREZISTA, 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 Ofskömmun

Reynsla af bráðri ofskömmun með PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hjá mönnum er takmörkuð. Heilbrigðir sjálfbóðaliðar 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 ofskömmun með PREZISTA. Meðferð við ofskömmun með PREZISTA 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 tvíliðmyndun 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-frumulínunum, einkjarna frumum úr útæðablóði manna og einkjörnungum/átfrumum úr mönnum, með miðgildi  $EC_{50}$  á bilinu 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir hefur veirueyðandi verkun *in vitro* gegn breiðum flokki HIV-1 úr hópi M (A, B, C, D, E, F, G) og upprunalegum stofnum úr hópi O, með  $EC_{50}$  gildi á bilinu frá < 0,1 til 4,3 nM.

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

#### Ónæmi

*In vitro* val á darunavir-ónæmum veirum af villigerð HIV-1 tók langan tíma (> 3 ár). Veirurnar sem voru valdar gátu ekki fjölgað sér ef þéttni darunavirs fór yfir 400 nM. Veirur sem valdar voru við þessi skilyrði og sýndu minnkað næmi fyrir darunaviri (á bilinu: 23-50 falt) innihéldu 2 til 4 amínó-

sýruútskiptingar (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 PREZISTA, 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 PREZISTA/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem urðu fyrir veirufraðilegum 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 meðferðarlök.

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

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

|                                                                                                                                                                                            | ARTEMIS<br>Vika 192                                                         | ODIN<br>Vika 48                                                             |                                                                                 | TITAN<br>Vika 48                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                            | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=343 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=294 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=296 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=298 |
| Heildarfjöldi með<br>veirufraðilegan<br>meðferðarþrest <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 meðferðarþrest 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 meðferðarþrest 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 meðferðarþrest 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 meðferðarþrests vegna veirumagnsaukningar 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 PREZISTA 400 mg og 800 mg töflur eða 100 mg/ml mixtúru, dreifu.

#### Verkun PREZISTA 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 PREZISTA 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 andretróveirulyfjum og voru með ónæmi fyrir próteasahemlum á háu stigi.

*TITAN* er slembiröðuð, opin III. stigs samanburðarrannsókn þar sem PREZISTA, 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 andretróveirulyfjum en hafa ekki notað lopinavir. Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstendur af a.m.k. 2 andretróveirulyfjum (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                                                                                     | PREZISTA/ritonavir<br>600/100 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring +<br>OBR<br>N=298 | lopinavir/ritonavir<br>400/100 mg tvisvar<br>sinnum á sólarhring<br>+ OBR<br>N=297 | Munur milli meðferða<br>(95% öryggismörk fyrir<br>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+ frum-<br>talingar frá upphafsgildi (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 meðferðarþrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni (NC=F)

Í viku 48 var sýnt fram á sambærilega veirusvörun (non-inferiority) af PREZISTA/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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, sem við rannsókn á arfgerðarónæmi við skimun voru ekki með darunavir RAM stökkbreytingar (þ.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) og HIV-1 RNA > 1.000 eintök/ml. Greining á verkun grundvallast á 48 vikna meðferð (sjá töflu hér fyrir neðan). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstóð af  $\geq 2$  nukleósíð bakritahemlum (NRTI).

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

PREZISTA/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 fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar en B.

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

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

| Sameinaðar upplýsingar úr POWER 1 og POWER 2                                                          |                                                                                 |                                     |                                      |                                                                                 |                                     |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                                       | Vika 48                                                                         |                                     |                                      | Vika 96                                                                         |                                     |                                    |
| Niðurstöður                                                                                           | PREZISTA/<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              | PREZISTA/<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% (59)                                                                      | 11,3%<br>(14)                       | 33,7%<br>(23,4%; 44,1%) <sup>c</sup> | 38,9% (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; 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 andretroveiruvirkni 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 veirufærðileg 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 veirufærðilegar niðurstöður (virologic outcome).

*Hlutfall sjúklinga með svörun (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í viku 24) við PREZISTA 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 PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eða M, T74P, L76V, I84V eða 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 andretróvirumeðferð, á aldrinum 12 til 17 ára, er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir PREZISTA 400 mg og 800 mg töflur eða PREZISTA 100 mg/ml mixtúru, dreifu.

***Börn sem hafa áður fengið andretróvirumeðferð, 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 lyfjahlvörf, öryggi, þolanleika og verkun PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, hjá 80 börnum með HIV-1 sýkingu sem hafa áður fengið andretróvirumeðferð, á aldrinum 6 til 17 ára og sem vega a.m.k. 20 kg. Þessir sjúklingar fengu PREZISTA/ritonavir tvisvar á sólarhring samhliða öðrum andretróvirulyfjum (sjá skammta-ráðleggingar 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                                                                       |                            |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>Niðurstöður í viku 48</i>                                                 | PREZISTA/ritonavir<br>N=80 |
| HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>                                        | 47,5% (38)                 |
| Meðalbreyting á CD4 <sup>+</sup> 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 andretróvirumeðferð, á aldrinum 3 til < 6 ára***

Lyfjahlvörf, öryggi, þolanleiki og verkun PREZISTA/ritonavirs tvisvar á sólarhring í samsetningu með öðrum andretróvirulyfjum, hjá 21 HIV-1 sýktu barni, sem hafði áður fengið andretróvirumeðferð, á aldrinum 3 til < 6 ára og 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 veirufraðileg 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 PREZISTA/ritonavir í samsetningu með öðrum andretróvirulyfjum (sjá kafla 4.2 varðandi ráðleggingar um skammta miðað við líkamsþyngd).

| ARIEL                                                               |                          |                           |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <i>Niðurstöður í viku 48</i>                                        | PREZISTA/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 <sup>+</sup> 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. Veirufraeðileg svörun viðhélst hjá báðum hópnum 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 samanboreð 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 samanboreð 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 PREZISTA 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 lifrafrymisneti (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. <sup>14</sup>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 PREZISTA/ritonavirs sem voru byggðir á líkamsþyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

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

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

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

##### *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  $^{14}\text{C}$ -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 PREZISTA ásamt ritonaviri (600/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring, var sýnt fram á að heildarplasmabéttni 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 PREZISTA 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.

Lyfjavarfabreytur 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 lyfjavarfa 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 lyfjavarfa 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

$C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir heildar darunavir 29%, 32% og 50% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Breytingar komu fram í lifur (stækkun lifrarþekjufruma, frymisbólumyndun, aukin lifrarendím) og skjaldkirtli (stækkun skjaldkirtils [follicular hypertrophy]). Hjá rottum komu fram lítið eitt aukin áhrif á mæligildi rauðra blóðkorna, lifur og skjaldkirtil og aukin tíðni bandvefsaukningar í 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 marklíffærum í hundum við útsetningu sem jafngilti klínískri útsetningu við ráðlagða skammta.

Í rannsókn sem gerð var á rottum fækkaði gulbúum og hreiðrun mistókst oft, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður. Að öðru leyti komu ekki fram nein áhrif á mökun eða frjósemi við meðferð með darunaviri í skömmum 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 skömmum, kom ekki fram vansköpun í tengslum við notkun darunavirs hjá rottum og kanínum 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 ungadauda meðan á mjólkurgjöf stóð. Vera má að þessi áhrif séu afleiðing af útsetningu unganna fyrir virka innihaldsefninu, sem þeir fá með mjólkinni, og/eða eiturverkunum á móðurina. Ekki komu fram nein áhrif af völdum darunavirs eins sér eða ásamt ritonaviri, eftir að mjólkurgjöf var hætt. Hjá ungum rottum sem fengu darunavir á allt að 23.-26. degi, kom fram aukin dánartíðni með krömpum hjá sumum dýrum. Á aldrinum 5 til 11 daga var útsetning í plasma, lifur og heila töluvert hærri en í fullorðnum rottum eftir sambærilega skammta, í mg/kg. Eftir dag 23 eftir got var útsetningin sambærileg og hjá fullorðnum rottum. Aukin útsetning var líklega, a.m.k. að hluta til, vegna þess að ensím sem taka þátt í umbroti lyfja eru óþroskuð í ungum dýrum. Ekki varð vart við meðferðartengdan dauða ungra 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmum, 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. Gjóf 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 ensímunum 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 eiturvekandi áhrif á erfðaeefni 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

#### PREZISTA 75 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Crospovidon

Magnesíumsterat

##### Filmuhúð

Poly(vinylalcohol) - vatnsrofið að hluta

Macrogol 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

#### PREZISTA 150 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Crospovidon

Magnesíumsterat

##### Filmuhúð

Poly(vinylalcohol) - vatnsrofið að hluta

Macrogol 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

#### PREZISTA 600 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Crospovidon

Magnesíumsterat

##### Filmuhúð

Poly(vinylalcohol) - vatnsrofið að hluta

Macrogol 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Sunset yellow FCF (E110)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymslupól

3 ár.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### PREZISTA 75 mg filmuhúðaðar töflur

Ógegnsett, hvítt HDPE (high density polyethylene) 160 ml plastglas með 480 töflum, lokað með pólýprópýlen (PP) barnaöryggislokun. Pakkning með einu glasi.

### PREZISTA 150 mg filmuhúðaðar töflur

Ógegnsett, hvítt HDPE (high density polyethylene) 160 ml plastglas með 240 töflum, lokað með pólýprópýlen (PP) barnaöryggislokun. Pakkning með einu glasi.

### PREZISTA 600 mg filmuhúðaðar töflur

Ógegnsett, hvítt HDPE (high density polyethylene) 160 ml plastglas með 60 töflum, lokað með pólýprópýlen (PP) barnaöryggislokun. Pakkning með einu glasi.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

### PREZISTA 75 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/380/005

### PREZISTA 150 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/380/004

### PREZISTA 600 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/380/002

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. febrúar 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2013.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## 1. HEITI LYFS

PREZISTA 400 mg filmuhúðaðar töflur.  
PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

### PREZISTA 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 400 mg (sem etanolat).

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur sunset yellow FCF (E110) 0,834 mg.

### PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 800 mg (sem etanolat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

### PREZISTA 400 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Ljósappelsínugul, 19,1 mm sporöskjulaga tafla, auðkennd „400MG“ á annarri hliðinni og „TMC“ á hinna hliðinni.

### PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuð tafla.

Dökkrauð, 20,0 mm sporöskjulaga tafla, auðkennd „800MG“ á annarri hliðinni og „T“ á hinna hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

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

PREZISTA 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 andretróveirumeðferð (sjá kafla 4.2).
- áður hafa 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> frumufjöldi  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/l$ . Þegar ákveðið er að hefja meðferð með PREZISTA hjá þessum sjúklingum, sem áður hafa fengið andretróveirumeðferð, skal hafa próf á arfgerð til hliðsjónar við notkun PREZISTA (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 PREZISTA 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 PREZISTA til inntöku, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum, sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og samhliða öðrum andretrovíruylfjum. Áður en meðferð með PREZISTA 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 og sem vega minna en 40 kg.

PREZISTA er einnig fánlegt sem mixtúra, dreifa til notkunar hjá sjúklingum sem geta ekki gleypst PREZISTA töflur (vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PREZISTA mixtúru, dreifu).

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

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 PREZISTA 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring.

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

Ráðlagðar skammtastærðir eru eftirfarandi:

- Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretrovíruylfjameðferð, 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  $\times 10^6/l$  (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 PREZISTA 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring.
- Hjá öllum öðrum sjúklingum sem hafa áður fengið andretrovíruylfjameðferð 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 PREZISTA 100 mg/ml mixtúru, dreifu, 75 mg, 150 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 andretrovíruylfjameðferð (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 tekið ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring með mat (hjá unglingum 12 ára eða eldri). Nota má PREZISTA 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt PREZISTA hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

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

Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt PREZISTA hjá börnum yngri en 18 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

Ráðlagðar skammtastærðir eru eftirfarandi:

- Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretrovíruylfjameðferð, 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  $\times 10^6/l$  (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 PREZISTA 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt PREZISTA hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.
- Hjá öllum öðrum sjúklingum sem hafa áður fengið andretrovíruylfjameðferð eða ef ekki er hægt að framkvæma próf á arfgerð er ráðlagður skammtur, sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir PREZISTA, 100 mg/ml mixtúru, 75 mg, 150 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 PREZISTA og/eða cobicistati eða ritonaviri sem taka á einu sinni á sólarhring, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 lyfið 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*

PREZISTA á ekki að nota handa börnum

- yngri en 3 ára vegna öryggis (sjá kafla 4.4 og 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).

PREZISTA 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).

PREZISTA 400 og 800 mg henta ekki fyrir þennan sjúklingahóp. Önnur lyfjaform eru fáanleg, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PREZISTA 75 mg, 150 mg og 600 mg töflur og 100 mg/ml mixtúru, dreifu.

### *Meðganga og eftir fæðingu*

Ekki þarf að aðlaga skammta darunavirs/ritonavirs á meðgöngu og eftir fæðingu. PREZISTA/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 PREZISTA/cobicistati á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með PREZISTA/cobicistati stendur (sjá kafla 4.4 og 4.6). Íhuga má PREZISTA/ritonavir sem annan valkost.

### Lyfjagiöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka PREZISTA, 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 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 virkjar eins og 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, metýlrgonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimoqid, quetiapin, sertindol (sjá kafla 4.5)
- triazolam, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu)

- sildenafil - þegar það er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (sjá kafla 4.5).
- ticagrelor (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

Alltaf skal gefa PREZISTA 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 PREZISTA 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

PREZISTA 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 PREZISTA fyrir börn yngri en 3 ára eða léttari en 15 kg (sjá kafla 4.2 og 5.3).

##### Meðganga

PREZISTA/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% lækkan 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 PREZISTA/cobicistati á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með PREZISTA/cobicistati stendur (sjá kafla 4.2 og 4.6). Íhuga má PREZISTA ásamt ritonaviri í lágum skömmtum sem annan valkost.

##### Aldraðir

Vegna þess að upplýsingar um notkun PREZISTA handa sjúklingum 65 ára og eldri eru takmarkaðar, skal gæta varúðar við notkun PREZISTA 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 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 PREZISTA 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 eosínafíklafjöld.

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

Darunavir inniheldur súlfonamíðhóp. Gæta skal varúðar við notkun PREZISTA 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 PREZISTA. Á meðan klínískar darunavir/ritonavir þróunaráætlunir stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með PREZISTA/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 PREZISTA 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, skorpulifur eða hjá sjúklingum sem eru með hækkun á transamínösum áður en meðferð hefst, sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar með PREZISTA í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágum skömmtum.

Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarstarfsemi, hvort sem hún hefur verið skert fyrirður ei, (m.a. klínískt marktæk hækkun lifrarentsima og/eða einkenni eins og þreyta, lystarleysi, ógleði, gula, dökkt þvag, lifrareymsli, lifrarstækkun) hjá sjúklingum sem nota PREZISTA 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 PREZISTA hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma og því má ekki nota PREZISTA handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Vegna aukins styrks óbundins darunavirs í plasma skal nota PREZISTA með varúð handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Engrar sérstakrar varúðar eða skammtabreytinga er þörf fyrir darunavir/ritonavir hvað varðar sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að darunavir og ritonavir eru mikið bundin plasmapróteinum er ólíklegt að blóð- eða kviðskilun fjarlægji þau í þeim mæli sem máli skiptir. Því er engar sérstakrar varúðar eða skammtabreytingar þörf hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2). 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 cobicistat sé tengd aukinni hættu á aukaverkunum í nýrum miðað við notkun tenofovir disoproxil án cobicistat.

#### *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 blóðstorkuþætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með próteasahemli haldið áfram eða hafin að nýju ef meðferð hafði verið stöðvuð. Talið er að um orsakasamband geti verið að ræða þó að verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

#### *Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur*

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

#### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta 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 klínísku 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 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 PREZISTA 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 öflugum CYP3A virkjum eins og lopinaviri/ritonaviri, rifampicini og náttúruvörum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).
- Ólíkt ritonaviri hefur cobicistat ekki virkjandi áhrif á ensím og flutningsprótein (sjá kafla 4.5). Ef lyfinu, sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahlvörf, er skipt úr ritonaviri í cobicistat þarf að sýna

aðgát fyrstu tvær vikur meðferðar með darunaviri/cobicistati, sérstaklega ef skammtar lyfja sem eru notuð samhliða hafa verið títraðir eða stilltir af þegar ritonavir var notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Í þeim tilfellum getur verið nauðsynlegt að draga úr skammti lyfsins sem er notað samhliða.

Efavirenz samhliða örvaðu PREZISTA getur leitt til þess að  $C_{min}$  fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða PREZISTA, skal nota PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir PREZISTA 75 mg, 150 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).

PREZISTA 400 mg töflur innihalda sunset yellow FCF (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

PREZISTA 400 mg og 800 mg töflur innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### **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 milliverkanatöflu hér á eftir).

Heildaráhrif ritonavirs á lyfjahvörf 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 lyfjahvörf (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Klínísk rannsókn þar sem notuð var blanda af lyfjum sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 sýndi fram á hækkan 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.

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 lyfjahvarfabreytur darunavirs á sambærilegan hátt og ritonavir (sjá kafla 5.2).

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

### **Milliverkanatafla**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Í nokkrum milliverkanarannsóknanna (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 PREZISTA er gefið ásamt lágum skammti af ritonaviri eða cobicistati er hugtakið „örvað PREZISTA“ 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 PREZISTA 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                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dæmi um lyf flokkuð eftir meðferðarsviði                                                 | Milliverkun<br>Miðhlutfallatöluþreying (%)                                                                                                                                                                                                                                                     | 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 $\downarrow$ 22%<br>dolutegravir $C_{24klst}$ $\downarrow$ 38%<br>dolutegravir $C_{max}$ $\downarrow$ 11%<br>darunavir $\leftrightarrow$ *<br>* Notaður var samanburður á niðurstöðum rannsókna á lyfjahvarfagögnum sem áður höfðu sést (historical pharmacokinetic data)     | Nota má örvað PREZISTA 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 PREZISTA og raltegravir án þess að breyta skömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Núkleósíð bakritahemlar (NRTIs)</i>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Didanosin<br>400 mg einu sinni á sólarhring                                              | didanosin AUC $\downarrow$ 9%<br>didanosin $C_{min}$ ND<br>didanosin $C_{max}$ $\downarrow$ 16%<br>darunavir AUC $\leftrightarrow$<br>darunavir $C_{min}$ $\leftrightarrow$<br>darunavir $C_{max}$ $\leftrightarrow$                                                                           | Notkun örvaðs PREZISTA og didanosins er möguleg án þess að aðlagja þurfi skammtinn. Gefa skal didanosin á fastandi maga og þess vegna skal gefa það 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf örvaðs PREZISTA með mat.                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tenofovir disoproxil<br>245 mg einu sinni á sólarhring <sup>†</sup>                      | tenofovir AUC $\uparrow$ 22%<br>tenofovir $C_{min}$ $\uparrow$ 37%<br>tenofovir $C_{max}$ $\uparrow$ 24%<br>#darunavir AUC $\uparrow$ 21%<br>#darunavir $C_{min}$ $\uparrow$ 24%<br>#darunavir $C_{max}$ $\uparrow$ 16%<br>( $\uparrow$ tenofovir vegna áhrifa á MDR-1 flutning í nýrnapiplum) | Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi eigi við þegar örvað PREZISTA 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 eiturveirverkanir á nýru.<br><br>PREZISTA, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlagja 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 PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 umbrotnar fyrir tilstilli CYP450, er ekki búist við neinum milliverkunum þessara lyfja og örvaðs PREZISTA. | Gefa má örvað PREZISTA samhliða þessum NRTI lyfjum án þess að breyta skömmtum.<br><br>PREZISTA, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta emtricitabins eða lamivudins.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, er notað samhliða efavirenz.<br><br>Efavirenz samhliða PREZISTA/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 PREZISTA/ritonaviri, skal nota PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.4).<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun með PREZISTA ásamt cobicistati (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 PREZISTA, 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 PREZISTA ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og nevirapini, án þess að breyta skömmtum.<br><br>Ekki er mælt með samhliða notkun með PREZISTA ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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 örvað PREZISTA 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                                               | <p>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> ↔</p> <p>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.</p> | <p>Gefa má PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, og atazanaviri, án þess að breyta skömmtum.</p> <p>Ekki ætti að nota PREZISTA ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5).</p>                                                                                                                                        |
| Indinavir<br>800 mg tvisvar sinnum á sólarhring                                            | <p>indinavir AUC ↑ 23%<br/>indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%<br/>indinavir C<sub>max</sub> ↔<br/>#darunavir AUC ↑ 24%<br/>#darunavir C<sub>min</sub> ↑ 44%<br/>#darunavir C<sub>max</sub> ↑ 11%</p> <p>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.</p>                                                       | <p>Við samhliða notkun með PREZISTA, 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.</p> <p>Ekki ætti að nota PREZISTA ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5)</p> |
| Saquinavir<br>1.000 mg á tvisvar sinnum á sólarhring                                       | <p>#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%</p> <p>Saquinavir: samanburður á saquinaviri/ritonaviri 1.000/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og saquinaviri/darunaviri/ritonaviri 1.000/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.<br/>Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða saquinaviri 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring.</p>                                         | <p>Ekki er mælt með samhliða notkun PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, með saquinaviri</p> <p>Ekki ætti að nota PREZISTA ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf með samhliða notkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5).</p>                                                                                                                                           |

| <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><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 aðlöguð<br>skömmtum | 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 PREZISTA samhliða<br>samsetningu lyfjanna<br>lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).                                                                                                                      |
| <b>CCR5 BLOKKAR</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Maraviroc<br>150 mg tvisvar sinnum á<br>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 data)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Skammtur maraviroc skal vera<br>150 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring þegar það er gefið<br>samhliða örvuðu PREZISTA                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>α1-ADRENOBLOKKAR</b>                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Alfuzosin                                                                                                                                                                   | Byggt á fræðilegum athugunum er búist við<br>að PREZISTA auki plasmabéttni alfuzosins.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ekki má nota örvað PREZISTA<br>og alfuzosin samhliða (sjá<br>kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>SVÆFINGALYF</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Alfentanil                                                                                                                                                                  | Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður<br>fyrir tilstilli CYP3A og örvað PREZISTA<br>gæti því hamlað það.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Samhliða notkun með örvuðu<br>PREZISTA getur leitt til þess að<br>minnka þarf skammta alfentanils<br>og krefst eftirlits vegna hættu á<br>langvarandi eða síðkominni<br>öndunarbælingu.                                                                                                                                                                                            |
| <b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Disopyramid<br>Flecainid<br>Lidocain (til altækrar<br>notkunar)<br>Mexiletin<br>Propafenon<br><br>Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Quinidin<br>Ranolazin | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað<br>PREZISTA auki plasmabéttni hjá þessum<br>lyfjum við hjartsláttartruflunum.<br>(CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Gæta skal varúðar og mælt er með<br>eftirliti með meðferðarþéttni, ef<br>hægt er, fyrir þessi lyf við<br>hjartsláttartruflunum við samhliða<br>notkun með örvuðu PREZISTA.<br><br>Ekki má nota örvað PREZISTA<br>samhliða amiodaroni, bepridili,<br>dronedaroni, ivabradini, quinidini<br>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<br>skammtabil digoxins er, er mælt<br>með að í upphafi sé gefinn minnsti<br>mögulegur skammtur digoxins, ef<br>digoxin er gefið sjúklingum sem<br>eru í meðferð með örvuðu<br>PREZISTA. Stækka skal skammt<br>digoxins gætilega til að ná fram<br>tilætluðum klínískum áhrifum,<br>samtímis því sem lagt er<br>heildarmat á klínískt ástand<br>sjúklingsins. |

| SÝKLALYF                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clarithromycin<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 PREZISTA/ritonavirs.<br>(↑ claritromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar)                                                                                                                                                                 | Gæta skal varúðar þegar claritromycin er gefið samhliða örvuðu PREZISTA.<br><br>Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum claritromycins.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| SEGAVARNARLYF/BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Apixaban<br>Rivaroxaban                              | Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs PREZISTA og þessara segavarnarlyfja auki þéttni segavarnarlyfsins.<br>(CYP3A og/eða P-gp hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ekki er mælt með notkun örvaðs PREZISTA 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 stakur skammtur:</u><br>dabigatran AUC ↑ 72%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%<br><br><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring:</u><br>dabigatran AUC ↑ 18%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%<br><br><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg stakur skammtur:</u><br>dabigatran AUC ↑ 164%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%<br><br><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring:</u><br>dabigatran AUC ↑ 88%<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99% | 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 PREZISTA/ritonaviri.<br><br>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 PREZISTA/cobicistati. |
| Ticagrelor                                           | Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun örvaðs PREZISTA og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors (CYP3A og/eða P-gp hömlun).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Clopidogrel                                          | Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels og örvaðs PREZISTA dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Samhliða notkun clopidogrels og örvaðs PREZISTA 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 PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| FLOGAVEIKILYF                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða þessum lyfjum.<br><br>Ekki má nota þessi lyf samhliða PREZISTA/cobicistat (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 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 PREZISTA/ritonavir. Ef þörf er á samhliða meðferð með PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir.<br><br>Ekki má nota carbamazepin samhliða PREZISTA ásamt cobicistati (sjá kafla 4.3). |
| Clonazepam                                                                                                                                                              | Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs PREZISTA og clonazepams auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA með clonazepami.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| GEDDEYFÐARLYF                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 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 PREZISTA/ritonavir getur PREZISTA/cobicistat aukið plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun).<br><br>Samhliða notkun örvaðs PREZISTA og þessara geðdeyfðarlyfja getur aukið þéttni geðdeyfðarlyfjanna (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun) | Ef geðdeyfðarlyf eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA 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 PREZISTA, með tilliti til svörunar við geðdeyfðarlyfinu.<br><br>Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA og þessara geðdeyfðarlyfja og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.                                         |

| <b>SYKURSÝKISLYF</b>                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metformín                                                                             | Ekki rannsakað. Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að PREZISTA auki plasmabéttni metformíns. (MATE1 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Náið eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta metformíns er ráðlagt hjá sjúklingum sem nota PREZISTA ásamt cobicistati. (á ekki við um PREZISTA sem er notað samhliða ritonaviri)                                                                                                                 |
| <b>ÓGLEDISTILLANDI LYF</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Domperidon                                                                            | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ekki má nota domperidon samhliða örðuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>SVEPPALYF</b>                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Voriconazol                                                                           | Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols. (hvötun á CYP450 ensímum)<br><br>Béttni voriconazols getur aukist eða minnkað þegar það er gefið samhliða PREZISTA ásamt cobicistati (hömlun á CYP450 ensímum)                                                                                                                                                                           | Ekki ætti að nota voriconazol samhliða örðuðu PREZISTA nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.                                                                                                                                                                         |
| Fluconazol<br>Isavuconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol<br><br>Clotrimazol           | Ekki rannsakað. Örvað PREZISTA getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið béttni darunavirs. (CYP3A og/eða P-pg hömlun)<br><br>Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og örvaðs PREZISTA getur aukið plasmabéttni darunavirs og/eða clotrimazols.<br>darunavir AUC <sub>24klst.</sub> ↑ 33% (byggt á lyfjahvarfálíkani þýðis)     | Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku 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 PREZISTA 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 örðuðu PREZISTA. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin samhliða örðuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3 og 4.4). |
| <b>MALARÍULYF</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Artemeter/lumefantrín<br>80/480 mg, 6 skammtar<br>við 0, 8, 24, 36, 48 og<br>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 PREZISTA og artemeter/lumefantrín samhliða án skammta aðlögunar, hins vegar skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantríni.                                                                                                                   |

| LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 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 PREZISTA.<br><br>Ekki má nota rifampicin samhliða meðferð með örvuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rifabutin<br>150 mg einu sinni annan hvern sólarhring | <p>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)</p> <p>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 PREZISTA/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. Ekki liggja fyrir gögn varðandi samanburð við 150 mg einu sinni á sólarhring viðmiðunarskammt.</p> <p>(Rifabutin er hvati og hvarfefni CYP3A.)<br/> Aukin almenn útsetning fyrir darunaviri sást þegar PREZISTA ásamt 100 mg af ritonaviri var gefið samhliða rifabutini (150 mg einu sinni annan hvern sólarhring).</p> | <p>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 PREZISTA ásamt ritonaviri. Ef upp koma vandamál sem tengjast öryggi ætti að hugleiða frekari lengingu skammtabíla fyrir rifabutin og/eða eftirlit með rifabutingildum. Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV sýktum sjúklingum. Byggt á upplýsingum um öryggi fyrir PREZISTA/ritonavir er ekki þörf á aðlögun skammta við þessa aukningu á útsetningu fyrir darunaviri sem verður þegar rifabutin er til staðar. Á grundvelli lyfjahvarfalíkans á þessi 75% skammtaminnkun einnig við ef sjúklingar fá rifabutin í öðrum skömmtum en 300 mg/sólarhring.</p> <p>Samhliða notkun PREZISTA ásamt cobicistati og rifabutini er ekki ráðlögð.</p> |
| KRABBAMEINSLYF                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastin<br>Vincristin    | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað PREZISTA auki plasmabætti hjá þessum krabbameinslyfjum. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem tengjast venjulega þessum lyfjum. Gæta skal varúðar þegar eitthvert þessara krabbameinslyfja er gefið samhliða örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Everolimus<br>Irinotecan                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus eða irinotecans og örvaðs PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| <b>SEFANDI LYF/GEÐROFSLYF</b>                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Quetiapín                                                                                                                                | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað PREZISTA auki plasmabéttni þessa geðrofslyfs.<br>(CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða quetiapíni þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapíni. Aukin þéttni quetiapíns getur leitt til dás (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Perphenazín<br>Risperidon<br>Thioridazín                                                                                                 | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað PREZISTA auki plasmabéttni þessara geðrofslyfja.<br>(CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hönlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Vera má að minnka þurfi skammta þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Lurasidon<br>Pimozid<br>Sertindol                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða lurasidoni, pimozidi eða sertindoli (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>β-BLOKKAR</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Carvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol                                                                                                      | Ekki rannsakað. Búist er við að örvað PREZISTA auki plasmabéttni þessara β-blokka.<br>(CYP2D6 hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA og β-blokka. Íhuga skal að minnka skammta β-blokkans.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>KALSIÚMGANGALOKAR</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Amlodipín<br>Diltiazem<br>Felodipín<br>Nicardipín<br>Nifedipín<br>Verapamíl                                                              | Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að örvað PREZISTA 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 PREZISTA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>BARKSTERAR</b>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon) | Fluticason: í klínískri rannsókn þar sem ritonavir 100 mg hylki voru gefin heilbrigðum einstaklingum tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 µg af fluticason-propionati í nef (4 sinnum á sólarhring) í 7 daga, jókst plasmabéttni fluticason-propionats marktækt, en þéttni kortísóls 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 hafa ekki verið rannsakaðar. Plasmabéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða örvuðu PREZISTA, sem leiðir til lækkunar á sermisþéttni kortísóls. | Samhliðanotkun örvaðs PREZISTA og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrna-hettubælingu.<br><br>Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhætta, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barkstera.<br><br>Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbroti CYP3A t.d. beclometason, einkum ef um langtímanotkun 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 PREZISTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bosentan                                                                       | Ekki rannsakað. Samhliða notkun bosentans og örvaðs PREZISTA getur aukið plasmabéttni bosentans. Búast má við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (CYP3A virkjun)                                                                                                                        | Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.<br><br>Samhliða notkun PREZISTA ásamt cobicistati og bosentani er ekki ráðlögð.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| NS3-4A próteasahemlar                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Elbasvir/grazoprevir                                                           | Örvað PREZISTA getur aukið útsetninguna fyrir grazopreviri. (CYP3A og OATP1B hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Glecaprevir/pibrentasvir                                                       | Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað PREZISTA aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)                                                                                                                                                                                                             | Ekki er mælt með samhliða notkun örvaðs PREZISTA og glecaprevirs/pibrentasvirs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| NÁTTÚRULYF                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i> ) | Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (CYP450 virkjun)                                                                                                                                                                                                     | Ekki má nota örvað PREZISTA, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's Wort, <i>Hypericum perforatum</i> ) (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að útsetning fyrir darunaviri (og einnig fyrir ritonaviri) aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Hvetjandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt. |
| HMG CO-A REDUCTASHEMLAR                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lovastatin<br>Simvastatin                                                      | Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða örvuðu PREZISTA. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                               | Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota örvað PREZISTA samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Atorvastatin<br>10 mg einu sinni á sólarhring                                  | atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt<br>atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5-10 falt<br>atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2 falt<br>#darunavir/ritonavir<br><br>atorvastatin AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup><br>atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup><br>atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup><br><sup>Ω</sup> með darunaviri/cobicistati 800/150 mg | Þegar nota þarf atorvastatin samhliða örvuðu PREZISTA 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 <sub>min</sub> ND<br>pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63%<br><sup>¶</sup> allt að 5-föld aukning sást hjá litlum undirhópi                                                                                                                                                                             | Þegar nota þarf pravastatin og örvað PREZISTA 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<br>sólarhring                                              | <p>rosuvastatin AUC ↑ 48%<sup>  </sup><br/>rosuvastatin C<sub>max</sub> ↑ 144%<sup>  </sup><br/><sup>  </sup> samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri</p> <p>rosuvastatin AUC ↑ 93%<sup>§</sup><br/>rosuvastatin C<sub>max</sub> ↑ 277%<sup>§</sup><br/>rosuvastatin C<sub>min</sub> ND<sup>§</sup><br/><sup>§</sup> með darunaviri/cobicistati 800/150 mg</p> | Þegar nota þarf rosuvastatin og örvað PREZISTA 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.                                                                      |
| <b>ÖNNUR BLÓÐFITULÆKKANDI LYF</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lomitapid                                                                                     | Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að örvað PREZISTA auki útsetningu fyrir lomitapidi við samhliðagjöf. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                | Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>H<sub>2</sub>-VIÐTAKABLOKKAR</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ranitidin<br>150 mg tvisvar sinnum á<br>sólarhring                                            | <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C<sub>min</sub> ↔</p> <p>#darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nota má örvað PREZISTA 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 PREZISTA. (CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins.</p> <p>Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og örvaðs PREZISTA.</p>                                                                                                                                                        |
| <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 PREZISTA. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtaki.                                                                                                     |
| <b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Metadon<br>einstaklingsbundinn<br>skammtur frá 55 mg til<br>150 mg einu sinni á<br>sólarhring | <p>R(-) metadon AUC ↓ 16%<br/>R(-) metadon C<sub>min</sub> ↓ 15%<br/>R(-) metadon C<sub>max</sub> ↓ 24%</p> <p>PREZISTA/cobicistat getur aftur á móti aukið plasmabéttni metadons (sjá SmPC fyrir cobicistat).</p>                                                                                                                                                           | Ekki er þörf á að stilla skammt metadons af þegar samhliða notkun með örvuðu PREZISTA 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<br>sinni á sólarhring                             | <p>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> ↔</p>                                                                      | 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 PREZISTA en mælt er með nánu klínísku eftirliti m.t.t. einkenna ópíóíðeitrunar.                               |
| Fentanyl<br>Oxycodon<br>Tramadol                                                              | Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað PREZISTA aukið plasmabéttni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)                                                                                                                                                                                                                                                       | Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs PREZISTA og þessara verkjalyfja.                                                                                                                                                                                                                                   |

| GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Drospirenon<br/>Etinylestradiol<br/>(3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)</p> <p>Etinylestradiol<br/>Noretindron<br/>35 µg/1 mg einu sinni á sólarhring</p> | <p>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</p> <p>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</p> | <p>Þegar PREZISTA er gefið samhliða lyfjum sem innihalda drospirenon, er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.</p> <p>Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf, sem innihalda estrogen, eru notuð samhliða örvuðu PREZISTA. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts.</p>                                                                               |
| ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Naloxegol                                                                                                                                                       | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki má nota örvað PREZISTA samhliða naloxegoli.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Til meðhöndlunar á rístruflunum</p> <p>Avanafil<br/>Sildenafil<br/>Tadalafil<br/>Vardenafil</p>                                                              | <p>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 PREZISTA, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Ekki má nota avanafil samhliða örvuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliða notkun annarra PDE-5 hembra, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða örvuðu PREZISTA. Ef við á að nota örvað PREZISTA 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.</p>      |
| <p>Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi</p> <p>Sildenafil<br/>Tadalafil</p>                                                                              | <p>Ekki rannsakað. Samhliða notkun sildenafilis eða tadalafils, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, og örvaðs PREZISTA getur aukið plasmáþéttni sildenafilis eða tadalafils. (CYP3A hömlun)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi samhliða örvuðu PREZISTA. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum tengdum sildenafili (þ.m.t. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi ris og yfirlið). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu PREZISTA (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu PREZISTA.</p> |
| PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Omeprazol<br/>20 mg einu sinni á sólarhring</p>                                                                                                              | <p><sup>#</sup>darunavir AUC ↔<br/><sup>#</sup>darunavir C<sub>min</sub> ↔<br/><sup>#</sup>darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Nota má örvað PREZISTA samhliða prótónupumpuhemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| <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 örvuðu PREZISTA getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessara lyfja.<br><br>Ef midazolam, gefið með inndælingu, er notað samhliða örvuðu PREZISTA getur það haft í för með sér mikið aukna þéttni þessa benzodiazepins. 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 örvaðs PREZISTA 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 örvuðu PREZISTA 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 örvað PREZISTA samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3). |
| <b>MEDFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI</b>                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Dapoxetin                                                                                                                                                                                 | Ekki rannsakað.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ekki má nota örvað PREZISTA 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 PREZISTA ásamt 100 mg af ritonaviri og einhverjum öðrum próteasahemli (t.d. (fos)amprenaviri og tipranaviri) hafa ekki verið staðfest hjá HIV sjúklingum. Samkvæmt nógildandi meðferðarleiðbeiningum er meðferð með tveimur próteasahemlum yfirleitt ekki ráðlögð.

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

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Þegar tekin er ákvörðun um notkun andrétróveirulyfja 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).

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

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

### 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 eiturvekanir hjá afkvæminu.

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

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**

PREZISTA 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 PREZISTA, 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 þróunaráætlunin stóð yfir (N=2.613 sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð sem hófu meðferð með PREZISTA/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fundu 51,3% sjúklunga 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 PREZISTA/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð svipaðar því sem sést með PREZISTA/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 PREZISTA/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 sníkjudýra</i> |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | herpes simplex                                                                                                                                                                                           |
| <i>Blóð og eitlar</i>                         |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð                                                                                                                                                 |
| mjög sjaldgæfar                               | aukinn fjöldi rauðkyrninga                                                                                                                                                                               |
| <i>Ónæmiskerfi</i>                            |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | heilkenni endurvirkjunar ónæmis, (lyfja) ofnæmi                                                                                                                                                          |
| <i>Innkirtlar</i>                             |                                                                                                                                                                                                          |
| sjaldgæfar                                    | skjaldvakabrestur, hækkun á stýrihormóni skjaldkirtils í blóði                                                                                                                                           |
| <i>Efnaskipti og næring</i>                   |                                                                                                                                                                                                          |
| algengar                                      | sykursýki, blóðþríglyseríðahækkun, blóð-kólesterólhækkun, blóðfituhækkun                                                                                                                                 |
| sjaldgæfar                                    | þvagsýrugigt, lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækkun háþéttunifitupróteina, aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktat dehydógenasa 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, 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 vöfundarhús</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 alanin aminotransferasa                                                                                                                                                                                                            |
| sjaldgæfar                               | lifrabólga, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), fitulifur, lifrastækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartat aminotransferasa, hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalísks 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, útbreidd útbrot, ofnæmishúðbólga, ofsakláði, exem, roðapöt, ofsvitnun, nætursviti, hárlós, 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 þvaggfæri</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>s</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, vefspurrkur                                               |

§ 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                    | heilkenni endurvirkjunar ónæmis                                                                                 |
| <i>Efnaskipti og næring</i>   |                                                                                                                 |
| algengar                      | lystarleysi, sykursýki, blóðkólesterólhækkun, blóðþríglyseríðahækkun, 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 lifrarensíma                                                                                       |
| sjaldgæfar                    | lifrabólga*, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis)*                                                     |
| <i>Húð og undirhúð</i>        |                                                                                                                 |
| mjög algengar                 | útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu- og roðapotsútbrot, kláðaútbrot, útbreidd útbrot og ofnæmishúðbólga) |
| algengar                      | ofsabjúgur, kláði, ofsakláði                                                                                    |
| mjög sjaldgæfar               | lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum*, Stevens-Johnson heilkenni*                               |
| tíðni ekki þekkt              | eitrunardreplos húðþekju*, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum*                                             |
| <i>Stoðkerfi og bandvefur</i> |                                                                                                                 |
| algengar                      | vöðvaþrautir                                                                                                    |
| sjaldgæfar                    | beindrep*                                                                                                       |

|                                                          |                                              |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <i>Nýru og þvagfæri</i>                                  |                                              |
| mjög sjaldgæfar                                          | nýrnakvilli af völdum kristalla <sup>§</sup> |
| <i>Æxlunarfæri og brjóst</i>                             |                                              |
| sjaldgæfar                                               | brjóstastækkun hjá körlum*                   |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> |                                              |
| algengar                                                 | þreyta                                       |
| sjaldgæfar                                               | þróttleysi                                   |
| <i>Rannsóknaniðurstöður</i>                              |                                              |
| algengar                                                 | blóð kreatínín hækkun                        |

\* 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 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 einarma rannsókn á 800 mg darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg cobicistati einu sinni á sólarhring og öðrum andretróveirulyfjum hættu 2,2% sjúklinga meðferð vegna útbrot.

Í klínískum rannsóknum á raltegraviri hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð komu útbrot, óháð orsök, oftast fram við meðferð sem innihélt PREZISTA/ritonavir + raltegravir samanborið við meðferðir sem innihéldu PREZISTA/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án PREZISTA/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 PREZISTA + raltegravir, 4,2 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA án raltegravirs og 3,8 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án PREZISTA og tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA + raltegravir, 1,1 á hver 100 sjúklingaár fyrir PREZISTA án raltegravirs og 2,3 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án PREZISTA. Útbrotin sem komu fram í klínískum rannsóknum voru væg til í meðallagi alvarleg og leiddu ekki til þess að meðferð var stöðvuð (sjá kafla 4.4).

### *Efnaskiptabreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á andretróveirumeðferð 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 núkelósið 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 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 dreyrasýki*

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

### Börn

Mat á öryggi PREZISTA 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 og sem vógu a.m.k. 20 kg, sem fengu PREZISTA 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 og sem vóg 10 kg til < 20 kg (16 þátttakendur á bilinu 15 til < 20 kg), sem fékk PREZISTA 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 sem vógu a.m.k. 40 kg, sem fengu PREZISTA 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 PREZISTA 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, veirufæðilega 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 PREZISTA, 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 PREZISTA, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágu 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 PREZISTA. Meðferð við ofskömmtun með PREZISTA 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 þéttibilinu 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 PREZISTA, 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 PREZISTA/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem urðu fyrir veirufraðilegum meðferðarbresti þar sem veirumagn jókst á ný (by rebound), sem voru næmar fyrir tipranaviri í upphafi voru í langflestum tilvikum enn næmar fyrir tipranaviri eftir meðferðarlok.

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

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

|                                                                                                                                                                                           | ARTEMIS<br>Vika 192                                                         | ODIN<br>Vika 48                                                             |                                                                                 | TITAN<br>Vika 48                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                           | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=343 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>einu sinni á<br>sólarhring<br>N=294 | PREZISTA/<br>ritonavir<br>600/100 mg<br>tvisvar sinnum á<br>sólarhring<br>N=296 | PREZISTA/<br>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)                                                                                                                                                               | 0/43                                                                        | 1/60                                                                        | 0/42                                                                            | 6/28                                                                            |
| próteasahemla-<br>stökkbreytingar                                                                                                                                                         |                                                                             |                                                                             |                                                                                 |                                                                                 |
| 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

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 veirufraðilegan meðferðarrest við endapunkt í GS-US-216-130 rannsókninni.

|                                                                                                                     | GS-US-216-130<br>Vika 48                                                                                                |                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | Sjúklingar sem ekki höfðu fengið<br>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)                                                                                         | 0/8                                                                                                                     | 1/7                                                                                                            |
| próteasahemla-<br>stökkbreytingar                                                                                   |                                                                                                                         |                                                                                                                |
| Próteasahemla RAMs                                                                                                  | 2/8                                                                                                                     | 1/7                                                                                                            |

| Fjöldi sjúklinga með veirufræðilegan meðferðarþrest <sup>a</sup> og gögn um svipgerðir sem sýna ónæmi gegn 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> Veirufræðilegur meðferðarþrestur 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 meðferðarþrests vegna veirumagnsaukningar í *ARTEMIS* rannsókninni. Ekki var greint frá krossónæmi við aðra HIV-próteasahemla í tilvikum meðferðarþrests 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 ≥ 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 PREZISTA 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 PREZISTA/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 PREZISTA/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>                                                        |                                                                |                                                  |
| Niðurstöður                                                                                              | PREZISTA/<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) | PREZISTA/<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>≥ 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+ frumu-<br>talningar<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+ frumu-<br>talningar ≥ 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 PREZISTA/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 PREZISTA 800 mg einu sinni á sólarhring, ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyffum

**ODIN** er slembiröðuð, opin III. stigs samanburðarrannsókn þar sem PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, sem við rannsókn á arfgerðarónæmi við skimun voru ekki með darunavir RAM stökkbreytingar (þ.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) og HIV-1 RNA > 1.000 eintök/ml. Greining á verkun grundvallast á 48 vikna meðferð (sjá töflu hér fyrir neðan). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstóð af ≥ 2 nukleósíð bakritahemlum (NRTI).

| ODIN                                                                                         |                                                                     |                                                                         |                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Niðurstöður                                                                                  | PREZISTA/ritonavir<br>800/100 mg einu sinni á<br>dag + OBR<br>N=294 | PREZISTA/ritonavir<br>600/100 mg tvisvar<br>sinnum á dag + OBR<br>N=296 | Munur milli meðferða<br>(95% 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 HIV-1<br>RNA (eintök/ml)                                                        |                                                                     |                                                                         |                                                        |
| < 100.000                                                                                    | 77,6% (198/255)                                                     | 73,2% (194/265)                                                         | 4,4% (-3,0; 11,9)                                      |
| ≥ 100.000                                                                                    | 35,9% (14/39)                                                       | 51,6% (16/31)                                                           | -15,7% (-39,2; 7,7)                                    |
| Upphafsgildi CD4+<br>frumutalningar<br>(x 10 <sup>6</sup> /l)                                |                                                                     |                                                                         |                                                        |
| ≥ 100                                                                                        | 75,1% (184/245)                                                     | 72,5% (187/258)                                                         | 2,6% (-5,1; 10,3)                                      |
| < 100                                                                                        | 57,1% (28/49)                                                       | 60,5% (23/38)                                                           | -3,4% (-24,5; 17,8)                                    |
| HIV-1<br>setraðarþyrping                                                                     | 70,4% (126/179)                                                     | 64,3% (128/199)                                                         | 6,1% (-3,4; 15,6)                                      |
| Tegund B                                                                                     | 90,5% (38/42)                                                       | 91,2% (31/34)                                                           | -0,7% (-14,0; 12,6)                                    |
| Tegund AE                                                                                    | 72,7% (32/44)                                                       | 78,8% (26/33)                                                           | -6,1% (-2,6; 13,7)                                     |
| Tegund C                                                                                     | 55,2% (16/29)                                                       | 83,3% (25/30)                                                           | -28,2% (-51,0; -5,3)                                   |
| Aðrar <sup>c</sup>                                                                           |                                                                     |                                                                         |                                                        |
| Meðalbreyting frá<br>upphafsgildi CD4+<br>frumutalningar (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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations).

PREZISTA/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  $\times 10^6/l$  (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi 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 PREZISTA, 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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Veirusvörun var skilgreind sem lækkun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma um a.m.k.  $1,0 \log_{10}$  miðað við upphafsgildi.

| DIONE                                                              |                            |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Niðurstöður í viku 48                                              | PREZISTA/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                        |
| $\geq 1,0 \log_{10}$ lækkun á veirumagni í plasma frá upphafsgildi | 100%                       |

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

<sup>b</sup> Það reiknast sem meðferðarbrestur 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 veirufræðilega bældum unglingum sem vögu 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 núkleósíð-bakritahemlum (NRTIs).

| Veirufræðilegar niðurstöður í viku 48 hjá fullorðnum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð og voru veirufræðilega bældir |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| GS-US-216-0128                                                                                                                |                                               |
| Niðurstaða í viku 48                                                                                                          | Darunavir/cobicistat + minnst 2 NRTI<br>(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> Enginn tilreikningur (aðeins rannsóknargildi).

Varðandi frekari klínískar niðurstöður um fullorðna sjúklinga og börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð er vísað til samantektar á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir PREZISTA 75 mg, 150 mg eða 600 mg töflur og 100 mg/ml mixtúru, dreifu.

## 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 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. Cobicistat og ritonavir hamla CYP3A og eykur þannig umtalsvert plasmabéttni darunavirs.

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

### Frásög

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

Heildaraðgengi eftir inntöku staks 600 mg skammts af darunaviri einu sér var um það bil 37% og jókst í um það bil 82% ef það var tekið með 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Heildaráhrif ritonavirs á 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 PREZISTA 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  $\alpha_1$ -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 lifrafrymisneti (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*

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið tvisvar á sólarhring, hjá 14 börnum á aldrinum 6 til 17 ára sem vógu a.m.k. 20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að gefnir skammtar PREZISTA/ritonavirs sem voru byggðir á líkamsþyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring (sjá kafla 4.2).

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

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

|                                           |                                   |                                   |                  |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| $C_{\text{tau}}$ (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 lyfjahvarfa-<br/>breytur</b>      |                                   |                                   |                  |
| $AUC_{\text{tau}}$ (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) |
| $C_{\text{max}}$ (ng/ml)                  | 991 (33,4)<br>945                 | 1.116 (20,0)<br>1.095             | 1,16 (1,00-1,35) |
| $C_{\text{tau}}$ (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> Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa í viku 24 frá þátttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa á degi 10 frá þátttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

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

<sup>d</sup> Þéttni fyrir skammt (0 klst.) var notuð sem staðgengill fyrir þéttni eftir 24 klst. í þeim tilgangi að meta  $AUC_{\text{tau}}$  og  $C_{\text{tau}}$  í rannsókn GS-US-216-0128.

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

### Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HIV sýktum sjúklingum sýndi að ekki er marktækur munur á lyfjahvörfum 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 lyfjahvörfum 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 <sup>14</sup>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 PREZISTA ásamt ritonaviri (600/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring, var sýnt fram á að heildarplasmaþéttni 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 PREZISTA 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 andretroveirumeðferð, 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</b><br>(meðaltal ± staðalfrávik)                                                                                                                                           | <b>Annar þriðjungur meðgöngu</b><br>(n=12) <sup>a</sup> | <b>Síðasti þriðjungur meðgöngu</b><br>(n=12) | <b>Eftir fæðingu</b><br>(6-12 vikur)<br>(n=12) |
| $C_{max}$ , 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</b><br>(meðaltal ± staðalfrávik)                                                                                                                                              | <b>Annar þriðjungur meðgöngu</b><br>(n=17) | <b>Síðasti þriðjungur meðgöngu</b><br>(n=15) | <b>Eftir fæðingu</b><br>(6-12 vikur)<br>(n=16) |
| $C_{max}$ , 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% hærra 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 ensímverkjunar (sjá hér fyrir neðan).

| <b>Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/cobicistats 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</b><br>(meðaltal ± staðalfrávik)                                                                                                                                               | <b>Annar þriðjungur meðgöngu</b><br>(n=7) | <b>Síðasti þriðjungur meðgöngu</b><br>(n=6) | <b>Eftir fæðingu</b><br>(6-12 vikur)<br>(n=6) |
| $C_{max}$ , 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 klínískri útsetningu fyrir darunaviri einu sér í músum, rottum og hundum og í samsetningu með ritonaviri í rottum og hundum.

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

Breytingar komu fram í lifur (stækkun lifrarþekjufruma, frymisbólumyndun, aukin 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 marklíffærum í hundum við útsetningu sem jafngildi klínískri útsetningu við ráðlagða skammta.

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

#### PREZISTA 400 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Crospovidon

Magnesíumsterat

##### Filmuhúð

Poly(vinylalcohol) - vatnsrofið að hluta

Macrogol 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Sunset yellow FCF (E110)

#### PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur

##### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Crospovidon

Magnesíumsterat

Hýprómellósi

##### Filmuhúð

Poly(vinylalcohol) - vatnsrofið að hluta

Macrogol 3350

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Rautt járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

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

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

### PREZISTA 400 mg filmuhúðaðar töflur

Ógegnsætt, hvítt HDPE (high density polyethylene) 160 ml plastglas með 60 töflum, lokað með pólýprópýlen (PP) barnaöryggislokun.

Pakkning með einu glasi.

### PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur

Ógegnsætt, hvítt HDPE (high density polyethylene) 75 ml plastglas með 30 töflum, lokað með pólýprópýlen (PP) barnaöryggislokun.

Pakkning með einu glasi eða þremur glösum í öskju.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

### PREZISTA 400 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/380/003

### PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/380/007 – 30 filmuhúðaðar töflur

EU/1/06/380/008 – 90 filmuhúðaðar töflur (3 x 30)

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. febrúar 2007.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2013.

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

## **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

#### PREZISTA mixtúra, dreifa

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

#### PREZISTA töflur

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Ítalía

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 (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## 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****YTRI ASKJA FYRIR MIXTÚRU, DREIFU****1. HEITI LYFS**

PREZISTA 100 mg/ml mixtúra, dreifa  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver ml af mixtúru inniheldur 100 mg darunavir (sem etanolat).

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur natríum metýl parahýdroxýbensóat (E219).  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúra, dreifa  
200 ml flaska  
Pakkningin inniheldur 6 ml skammtadælu með 0,2 ml kvarðabili.

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku  
Hristið flöskuna kröftuglega 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

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Forðist að lyfið komist í námunda við mikinn hita.

Geymið í upprunalegu íláti.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/380/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

prezista 100 mg/ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****MERKIMIÐI Á FLÖSKU FYRIR MIXTÚRU, DREIFU****1. HEITI LYFS**

PREZISTA 100 mg/ml mixtúra, dreifa  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver ml af mixtúru inniheldur 100 mg darunavir (sem etanolat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur natríum metýl parahýdroxýbensóat (E219).  
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðlinum.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúra, dreifa  
200 ml

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku  
Hristið flöskuna kröftuglega 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

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.  
Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Forðist að lyfið komist í námunda við mikinn hita.  
Geymið í upprunalegu íláti.

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

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

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

EU/1/06/380/006

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

Lot

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

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

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

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA / MERKIMÍÐI TÖFLUGLASS**

**1. HEITI LYFS**

PREZISTA 75 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 75 mg (sem etanolat).

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

480 filmuhúðaðar töflur

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/380/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

prezista 75 mg (*á einungis við um öskjuna*)

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA / MERKIMÍÐI TÖFLUGLASS**

**1. HEITI LYFS**

PREZISTA 150 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 150 mg (sem etanolat).

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

240 filmuhúðaðar töflur

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/380/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

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

prezista 150 mg *(á einungis við um öskjuna)*

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA / MERKIMIÐI TÖFLUGLASS**

**1. HEITI LYFS**

PREZISTA 400 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 400 mg (sem etanolat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig sunset yellow FCF (E110).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmuhúðaðar töflur

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/380/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

prezista 400 mg *(á einungis við um öskjuna)*

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA / MERKIMIÐI TÖFLUGLASS**

**1. HEITI LYFS**

PREZISTA 600 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 600 mg (sem etanolat).

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig sunset yellow FCF (E110).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 filmuhúðaðar töflur

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/380/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

prezista 600 mg *(á einungis við um öskjuna)*

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM**  
**YTRI ASKJA / MERKIMÍÐI TÖFLUGLASS**

**1. HEITI LYFS**

PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 800 mg (sem etanolat).

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur  
90 filmuhúðaðar töflur (3 glös sem hvert inniheldur 30 töflur)  
Ekki má selja stök glös.

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

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/380/007 - 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/06/380/008 - 90 filmuhúðaðar töflur (3 x 30)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

prezista 800 mg (á einungis við um öskjuna)

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

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

PC  
SN  
NN

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PREZISTA 100 mg/ml mixtúra, dreifa 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 lækninn, 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 PREZISTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREZISTA
3. Hvernig nota á PREZISTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREZISTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um PREZISTA og við hverju það er notað

##### Hvað er PREZISTA?

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

PREZISTA er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn, 3 ára og eldri og sem eru a.m.k. 15 kíló (sjá **Hvernig nota á PREZISTA**).

PREZISTA 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 PREZISTA

##### Ekki má nota PREZISTA

- 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 lækninn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu lækninum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

##### Ekki má nota PREZISTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækninn 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/eda kvíða |

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

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

PREZISTA lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

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

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

### Börn

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

### Notkun annarra lyfja samhliða PREZISTA

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

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

Yfirleitt má nota PREZISTA samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). PREZISTA, 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 læknsins um hvaða lyf má nota saman.

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

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

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Apixaban, dabigatran 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. PREZISTA 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*. PREZISTA getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenona.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til að draga úr kólesteróli). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Lækningin mun leggja mat á það hvaða kólesteróllækkandi meðferð hentar best hverjum og einum.
- *Clarithromycin* (sýklalyf).
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til að bæla ónæmiskerfið) vegna þess að vera má að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir aukist.

- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að lækinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *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 PREZISTA hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir PREZISTA. 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 Miðjarðarhafssótt)
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)
- *Metformin* (við sykursýki tegund 2).

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

### Notkun PREZISTA með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á PREZISTA“.

### Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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 lækinn eins fljótt og auðið er.

### Akstur og notkun véla

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

**PREZISTA mixtúra, dreifa inniheldur natríum metýl parahýdroxýbensóat.** Þetta innihaldsefni getur valdið ofnæmisviðbrögðum (stundum síðkomnum).

### PREZISTA inniheldur natríum

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

## 3. Hvernig nota á PREZISTA

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

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

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

Lækningurinn mun ákvarða réttan skammt til notkunar einu sinni á sólarhring sem miðast við þyngd og aldur barnsins (sjá töflu hér á eftir). Þessi skammtur má ekki vera stærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna, sem er 800 milligrömm PREZISTA ásamt 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

Lækningurinn mun láta þig vita hversu mikið af PREZISTA mixtúru og hversu mikið cobicistat (töflur) eða ritonavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka.

| Þyngd               | Einn PREZISTA skammtur er        | Einn ritonavir <sup>a</sup> skammtur er | Einn cobicistat skammtur er |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| milli 15 og 30 kíló | 600 milligrömm (6 millilítrar)   | 100 milligrömm (1,2 millilítrar)        | Notið ekki                  |
| milli 30 og 40 kíló | 675 milligrömm (6,8 millilítrar) | 100 milligrömm (1,2 millilítrar)        | Notið ekki                  |
| þyngri en 40 kíló   | 800 milligrömm (8 millilítrar)   | 100 milligrömm (1,2 millilítrar)        | 150 milligrömm <sup>b</sup> |

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

<sup>b</sup> barnið verður að vera 12 ár eða eldra

Barnið verður að nota PREZISTA daglega og alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri og með mat. PREZISTA verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með cobicistati eða ritonaviri og mat. Barnið verður að fá sér mat eða snarl minnst 30 mínútum áður en það tekur PREZISTA og annaðhvort cobicistat eða ritonavir. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir.

Læknir barnsins mun ákveða hvort barnið skuli taka PREZISTA með annaðhvort cobicistati eða ritonaviri.

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

Lækningurinn mun ákvarða réttan skammt með tilliti til þyngdar og aldurs barnsins (sjá töfluna hér á eftir). Lækningurinn 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 PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða

800 milligrömm PREZISTA ásamt 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

Læknirinn mun láta þig vita hversu mikið af PREZISTA mixtúru og hversu mikið cobicistat (töflur) eða ritonavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka.

Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

| Þyngd               | Einn PREZISTA skammtur er        | Einn ritonavir <sup>a</sup> skammtur er |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
| milli 15 og 30 kíló | 380 milligrömm (3,8 millilítrar) | 50 milligrömm (0,6 millilítrar)         |
| milli 30 og 40 kíló | 460 milligrömm (4,6 millilítrar) | 60 milligrömm (0,8 millilítrar)         |
| þyngri en 40 kíló   | 600 milligrömm (6 millilítrar)   | 100 milligrömm (1,2 millilítrar)        |

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

Skammtur einu sinni á sólarhring

| Þyngd               | Einn PREZISTA skammtur er        | Einn ritonavir <sup>a</sup> skammtur er | Einn cobicistat skammtur er |
|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| milli 15 og 30 kíló | 600 milligrömm (6 millilítrar)   | 100 milligrömm (1,2 millilítrar)        | Notið ekki                  |
| milli 30 og 40 kíló | 675 milligrömm (6,8 millilítrar) | 100 milligrömm (1,2 millilítrar)        | Notið ekki                  |
| þyngri en 40 kíló   | 800 milligrömm (8 millilítrar)   | 100 milligrömm (1,2 millilítrar)        | 150 milligrömm <sup>b</sup> |

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

<sup>b</sup> barnið verður að vera 12 ár eða eldra

### Leiðbeiningar fyrir börn

- Barnið verður ávallt að taka PREZISTA með cobicistati eða ritonaviri. PREZISTA verkar ekki sem skyldi án cobicistats eða ritonavirs.
- Barnið verður að taka viðeigandi skammta af PREZISTA og ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða einu sinni á sólarhring eða PREZISTA og cobicistat einu sinni á sólarhring. Ef PREZISTA 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 PREZISTA með mat. PREZISTA verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með mat. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir.

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

Venjulegur skammtur af PREZISTA er 800 milligrömm einu sinni á sólarhring.

Þú verður að nota PREZISTA daglega og alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri og með mat. PREZISTA 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 PREZISTA og cobicistat eða ritonavir. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA og cobicistat eða ritonavir án þess að hafa samráð við lækinn.

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

Skammturinn er annaðhvort:

- 600 milligrömm PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. EÐA
- 800 milligrömm PREZISTA ásamt 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

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

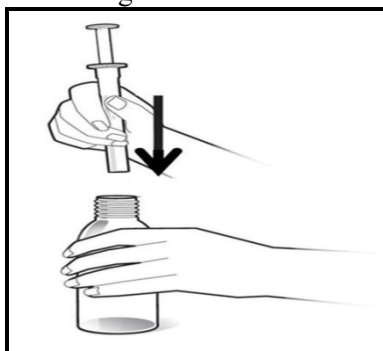
### **Leiðbeiningar fyrir fullorðna**

- Ávallt skal nota PREZISTA með cobicistati eða ritonaviri. PREZISTA verkar ekki sem skyldi án cobicistats eða ritonavirs.
- Takið PREZISTA með mat. PREZISTA verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með mat. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir.

### **Leiðbeiningar um notkun**

Notaðu skammtadæluna, sem fylgir í pakkningunni, til þess að mæla skammtinn nákvæmlega:

1. Hristu flöskuna vel fyrir hverja notkun.
2. Opnaðu flöskuna með PREZISTA mixtúrunni með því að ýta lokinu niður og snúa því rangsælis.



3. Stingdu munnskammtadælunni sem fylgir í pakkningunni, alveg niður í flöskuna.

4. Togaðu í stimpilinn þangað til neðsti hluti hans er á þeirri línu mælikvarðans sem passar við skammtinn sem læknirinn ávísar.
5. Taktu PREZISTA skammtinn. Settu fremsta hluta skammtadæluinnar í munninn. Ýttu stimpli dæluinnar inn í átt að munninum og gleypstu síðan lyfið.
6. Settu lokið á flöskuna og geymdu PREZISTA mixtúruna samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan í kafla 5.
7. Taktu stimpilinn úr dælunni og skolaðu hvort tveggja með vatni og láttu það þorna af sjálfu sér eftir hverja notkun.
8. Settu munnskammtadæluna aftur saman þegar hlutarnir eru orðnir þurrir og geymdu hana á sama stað og PREZISTA flöskuna.

Notið ekki skammtadæluna við skömmtun annarra lyfja.

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

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að nota PREZISTA**

Ef þú tekur PREZISTA tvisvar á sólarhring og uppgötvar **innan 6 klst.** að þú hefur gleymt að taka lyfið, skaltu taka mixtúruna tafarlaust. Ávallt skal taka hana 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 tekur PREZISTA einu sinni á sólarhring og uppgötvar **innan 12 klst.** að þú hefur gleymt að taka lyfið, skaltu taka mixtúruna tafarlaust. Ávallt skal taka hana 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 PREZISTA og cobicistats eða ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA. 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 PREZISTA hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftár 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 að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hætta verði notkun PREZISTA.

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, jafnvægisruflanir.
- 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 PREZISTA. 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 PREZISTA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Geymið við lægri hita en 30°C.

Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Forðist að lyfið komist í námunda við mikinn hita.

Geymið í upprunalegu íláti.

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

### PREZISTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver millilítri inniheldur 100 milligrömm af darunaviri (sem etanolat).
- Önnur innihaldsefni eru hýdroxýprópýl sellulósi, örkristallaður sellulósi og natríumkarmellósi, sítrónusýrueinhýdrat, súkralósi, jarðaberjabragðefni, bragðeyðandi efni, natríum metýl parahýdroxýbensóat (E219), saltsýra (til að stilla sýrustig), hreinsað vatn.

### Lýsing á útliti PREZISTA og pakkningastærðir

Hvít til beinhvít ógegnæ mixtúra, dreifa. Fæst í 200 ml gulbrúnni glerflösku með pólýprópýlen barnaöryggisloki, ásamt 6 ml lágbéttu pólýetýlen (LDPE) skammtadælu, fyrir gjöf um munn, með

0,2 ml kvarðabili. Flöskuhálsinn er fððraður með lágbéttni pólýetýleni (LDPE) sem fellur að skammtadælnni. Notið ekki munnskammtadæluna við skömmtn annarra lyfja. PREZISTA er einnig fáanlegt sem 75 milligramma, 150 milligramma, 400 milligramma, 600 milligramma og 800 milligramma filmhúðaðar töflur.

**Markaðsleyfishafi:**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía.

**Framleiðandi:**

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía.

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

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PREZISTA 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 lækninn, 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 PREZISTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREZISTA
3. Hvernig nota á PREZISTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREZISTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um PREZISTA og við hverju það er notað

##### Hvað er PREZISTA?

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

PREZISTA 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.

PREZISTA 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 PREZISTA

##### Ekki má nota PREZISTA

- 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 lækninn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu læknum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

##### Ekki má nota PREZISTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækninn 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/eda kvíða |

|                                                                                                                     |                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Cisaprid</i>                                                                                                     | við ákveðnum einkennum frá maga                                              |
| <i>Colchicin</i> (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrарvandanál)                                                       | við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt                             |
| <i>Lurasidon, pimozið, quetiapin</i> eða <i>sertindol</i>                                                           | geðlyf                                                                       |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> t.d. <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> og <i>metýlergonovin</i> | við mágrenishöfuðverk                                                        |
| <i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>                                               | við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum                     |
| <i>Lovastatin, simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>                                                                  | blóðfitulækkandi                                                             |
| <i>Rifampicin</i>                                                                                                   | til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum                               |
| Samsett lyf sem innihalda <i>lopinavir/ritonavir</i>                                                                | Þetta lyf við HIV sýkingu tilheyrir sama lyfjaflokki og PREZISTA             |
| <i>Elbasvir/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 ópíóíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                   | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                   | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

PREZISTA lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

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

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

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

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

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

### Börn

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

### Notkun annarra lyfja samhliða PREZISTA

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

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

Yfirleitt má nota PREZISTA samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). PREZISTA, 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 PREZISTA ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Látið læknum vita ef þú notar:

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

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Apixaban, dabigatran 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. PREZISTA 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*. PREZISTA 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.

- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að lækirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna 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).

Lækirinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum eftirfarandi lyfja því vera má að samhliða notkun með PREZISTA hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir PREZISTA. 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 Miðjarðarhafssótt)
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum).

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

### Notkun PREZISTA með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á PREZISTA“.

### Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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 lækinn eins fljótt og auðið er.

### Akstur og notkun véla

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

### PREZISTA inniheldur natríum

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

## 3. Hvernig nota á PREZISTA

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

Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA og ritonavir án þess að hafa samráð við lækninginn.

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

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

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

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

| Þyngd            | Einn PREZISTA 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 (læknir barnsins mun segja til um það)

Læknirinn mun ákvarða réttan skammt með tilliti til þyngdar barnsins (sjá töfluna hér á eftir).

Læknirinn mun ákvarða hvort skammtur einu sinni á sólarhring eða tvisvar sinnum á sólarhring henti barninu. Þessi skammtur má ekki vera hærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna, sem er 600 milligrömm PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða 800 milligrömm PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

Læknirinn mun láta þig vita hversu margar PREZISTA töflur og hversu mikið ritonavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka. Töflur í öðrum styrkleikum eru fánlegar og lækningurinn ávísar hugsanlega ákveðinni samsetningu taflna til að ná fram viðeigandi skömmtum.

PREZISTA mixtúra, dreifa er einnig fánleg. Læknirinn mun ákveða hvort PREZISTA töflur eða mixtúra, dreifa hentar barninu.

### Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

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

\* Læknir barnsins mun segja til um hvort nota megi PREZISTA 800 milligrömm einu sinni á sólarhring fyrir börn 12 ára og eldri og sem vega a.m.k. 40 kílógrömm. Ekki er hægt að gefa það með 75 milligramma töflunum. Fleiri styrkleikar af PREZISTA eru til.

### Skammtur einu sinni á sólarhring

| Þyngd            | Einn PREZISTA 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 PREZISTA með ritonaviri. PREZISTA verkar ekki sem skyldi án ritonavirs.
- Barnið verður að taka viðeigandi skammta af PREZISTA og ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða einu sinni á sólarhring. Ef PREZISTA 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 PREZISTA með mat. PREZISTA 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 fulloröna 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 PREZISTA eru fáanlegir.

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

Skammturinn er annaðhvort:

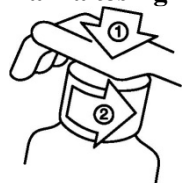
- 600 milligrömm PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. EÐA
- 800 milligrömm PREZISTA (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af PREZISTA eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af PREZISTA) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring. PREZISTA 400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

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

### Leiðbeiningar fyrir fulloröna

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

### Barnalæsingin í lokinu opnuð



Lokið á plastglasinu er með barnalæsingu og skal opnað eins og hér er lýst:

- Þrýstið plasticskrúflokinu niður og snúið því um leið rangsælis.
- Skrúfið lokið af.

### Ef notaður er stærri skammtur af PREZISTA en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að nota PREZISTA**

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 PREZISTA og ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA. 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 PREZISTA 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) þvág, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lystarleysi eða verkur, eymsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

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

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 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 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 PREZISTA. 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 PREZISTA

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 PREZISTA.

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

### PREZISTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 75 milligrömm (sem etanolat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, crospovidon, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur poly(vinyl alcohol) - vatnsrofið að hluta, macrogol 3350, títanvíoxíð (E171), talkúm.

### Lýsing á útliti PREZISTA og pakkningastærðir

Filmuhúðuð, hvít, hylkislega tafla, auðkennd „TMC“ á annarri hliðinni og „75“ á hinni hliðinni. 480 töflur í plastglasi.

PREZISTA er einnig fáanlegt sem 150 milligrömm, 400 milligrömm, 600 milligrömm og 800 milligrömm filmuhúðaðar töflur og 100 milligrömm á millilítra mixtúra, dreifa.

### Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía.

### Framleiðandi

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ítalía.

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

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### Norge

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PREZISTA 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 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 lækninn, 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 PREZISTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREZISTA
3. Hvernig nota á PREZISTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREZISTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um PREZISTA og við hverju það er notað

##### Hvað er PREZISTA?

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

PREZISTA 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.

PREZISTA 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 PREZISTA

##### Ekki má nota PREZISTA

- 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 lækninn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu lækninum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

##### Ekki má nota PREZISTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækninn 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/eda kvíða |

|                                                                                                                     |                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Cisaprid</i>                                                                                                     | við ákveðnum einkennum frá maga                                              |
| <i>Colchicin</i> (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrарvandamál)                                                       | við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt                             |
| <i>Lurasidon, pimozið, quetiapin</i> eða <i>sertindol</i>                                                           | geðlyf                                                                       |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> t.d. <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> og <i>metýlergonovin</i> | við mágrenishöfuðverk                                                        |
| <i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>                                               | við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum                     |
| <i>Lovastatin, simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>                                                                  | blóðfitulækkandi                                                             |
| <i>Rifampicin</i>                                                                                                   | til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum                               |
| Samsett lyf sem innihalda <i>lopinavir/ritonavir</i>                                                                | þetta lyf við HIV sýkingu tilheyrir sama lyfjaflokki og PREZISTA             |
| <i>Elbasvir/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 ópíóíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                   | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                   | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

PREZISTA lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

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

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

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

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

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

### Börn

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

### Notkun annarra lyfja samhliða PREZISTA

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

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

Yfirleitt má nota PREZISTA samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. nukleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). PREZISTA, 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 PREZISTA ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Látið læknum vita ef þú notar:

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

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Apixaban, dabigatran 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. PREZISTA 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*. PREZISTA 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.

- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir læknisfræðilegt mat og þannig að lækningin fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *Buprenorphin/naloxon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópíóíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/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 PREZISTA hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir PREZISTA. 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 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 Miðjarðarhafssótt)
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum).

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

### Notkun PREZISTA með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á PREZISTA“.

### Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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

### PREZISTA inniheldur natríum

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

## 3. Hvernig nota á PREZISTA

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

Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA og ritonavir án þess að hafa samráð við lækninginn.

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

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

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

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

| Þyngd            | Einn PREZISTA 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 (læknir barnsins mun segja til um það)

Læknirinn mun ákvarða réttan skammt með tilliti til þyngdar barnsins (sjá töfluna hér á eftir).

Læknirinn mun ákvarða hvort skammtur einu sinni á sólarhring eða tvisvar sinnum á sólarhring henti barninu. Þessi skammtur má ekki vera hærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna, sem er 600 milligrömm PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða 800 milligrömm PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring.

Læknirinn mun láta þig vita hversu margar PREZISTA töflur og hversu mikið ritonavir (hylki, töflur eða lausn) barnið á að taka. Töflur í öðrum styrkleikum eru fánlegar og lækningarnir ávísar hugsanlega ákveðinni samsetningu taflna til að ná fram viðeigandi skömmtum.

PREZISTA mixtúra, dreifa er einnig fánleg. Læknirinn mun ákveða hvort PREZISTA töflur eða mixtúra, dreifa hentar barninu.

### Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

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

\* Læknir barnsins mun segja til um hvort nota megi PREZISTA 800 milligrömm einu sinni á sólarhring fyrir börn 12 ára og eldri og sem vega a.m.k. 40 kílógrömm. Ekki er hægt að gefa það með 150 milligramma töflunum. Fleiri styrkleikar af PREZISTA eru til.

### Skammtur einu sinni á sólarhring

| Þyngd            | Einn PREZISTA 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 PREZISTA með ritonaviri. PREZISTA verkar ekki sem skyldi án ritonavirs.
- Barnið verður að taka viðeigandi skammta af PREZISTA og ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða einu sinni á sólarhring. Ef PREZISTA 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 PREZISTA með mat. PREZISTA 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 150 milligramma töflunum. Aðrir styrkleikar af PREZISTA eru fáanlegir.

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

Skammturinn er annaðhvort:

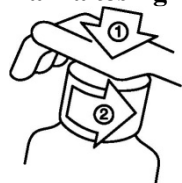
- 600 milligrömm PREZISTA ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. EÐA
- 800 milligrömm PREZISTA (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af PREZISTA eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af PREZISTA) ásamt 100 milligrömmum af ritonaviri einu sinni á sólarhring. PREZISTA 400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

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

### Leiðbeiningar fyrir fullorðna

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

### Barnalæsingin í lokinu opnuð



Lokið á plastglasinu er með barnalæsingu og skal opnað eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúflokinu niður og snúið því um leið rangsælis.
- Skrúfið lokið af.

### Ef notaður er stærri skammtur af PREZISTA en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að nota PREZISTA**

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 PREZISTA og ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af PREZISTA 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 PREZISTA og cobicistati eða 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 nota PREZISTA 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 PREZISTA. 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 lifrарvandamálum sem geta stundum verið alvarleg. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf áður en notkun PREZISTA hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftari ef þú ert með langvinna lifrарbólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættan á að fram komi lifrарvandamál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrарvandamála. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvág, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lystarleysi eða verkur, eymsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

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

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 PREZISTA. 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 PREZISTA

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 PREZISTA.

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

### PREZISTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 150 milligrömm (sem etanolat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, crospovidon, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur poly(vinyl alcohol) - vatnsrofið að hluta, macrogol 3350, títanvíoxíð (E171), talkúm.

### Lýsing á útliti PREZISTA og pakkningastærðir

Filmuhúðuð, hvít, sporöskjulaga tafla, auðkennd „TMC“ á annarri hliðinni og „150“ á hinn hliðinni. 240 töflur í plastglasi.

PREZISTA er einnig fáanlegt sem 75 milligrömm, 400 milligrömm, 600 milligrömm og 800 milligrömm filmuhúðaðar töflur og 100 milligrömm á millilítra mixtúra, dreifa.

### Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía.

### Framleiðandi

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ítalía.

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

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### Norge

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður { MM/ÁÁÁÁ }.

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

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PREZISTA 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 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 lækninn, 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 PREZISTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREZISTA
3. Hvernig nota á PREZISTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREZISTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um PREZISTA og við hverju það er notað

##### Hvað er PREZISTA?

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

PREZISTA 400 milligramma taflan er notuð til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn (3 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kílógrömm) sem eru sýktir af HIV og

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

PREZISTA 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 PREZISTA

##### Ekki má nota PREZISTA

- 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**. Spyrdðu lækninn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu lækninum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

##### Ekki má nota PREZISTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækninn 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 lifrarávandamál)                                                      | við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt                             |
| <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>metýlergonovin</i> | við mígrenishöfuðverk                                                        |
| <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 PREZISTA             |
| <i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>                                                                                | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                           |
| <i>Alfuzosin</i>                                                                                                    | við stækkuðum blóðruhálskirtli                                               |
| <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 ópióíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                   | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                   | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

PREZISTA lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

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

einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og 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**. PREZISTA gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir sulfonamíðum** (t.d. notuð við ákveðnum sýkingum).
- Segðu læknum frá því ef vart verður einhverra **kvilla sem tengjast vöðvum eða beinum**. Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð með 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 stirðleiki 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

PREZISTA 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 PREZISTA.

### Börn og unglingar

PREZISTA 400 milligramma taflan er ekki ætluð börnum yngri en 3 ára eða sem eru léttari en 40 kílógrömm.

### Notkun annarra lyfja samhliða PREZISTA

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

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

Yfirleitt má nota PREZISTA samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). PREZISTA, 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 lækisins um hvaða lyf má nota saman.

Dregið getur úr áhrifum PREZISTA 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 PREZISTA 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. PREZISTA 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*. PREZISTA 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.
- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að læknirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *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 PREZISTA hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir PREZISTA. 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 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 Miðjarðarhafssótt)
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)
- *Metformin* (við sykursýki tegund 2).

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

### Notkun PREZISTA með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á PREZISTA“.

### Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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

#### **Akstur og notkun véla**

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

**PREZISTA töflur innihalda sunset yellow FCF (E110)** sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

#### **PREZISTA inniheldur natríum**

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

### **3. Hvernig nota á PREZISTA**

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 líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA 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.

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

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

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

Þú verður að nota PREZISTA daglega og alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri og með mat. PREZISTA 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 PREZISTA og cobicistat eða ritonavir. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA 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 PREZISTA alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taktu PREZISTA með mat.
- Gleypu töflurnar með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með PREZISTA og cobicistati eða ritonaviri eins og lækinn mælir fyrir um.
- PREZISTA 100 milligrömm í millilítra mixtúra, dreifa, hefur verið þróuð til notkunar handa börnum en má í sumum tilvikum einnig nota handa fullorðnum.

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

Skammturinn er annaðhvort:

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

Vinsamlegast ræddu við lækninn 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 (læknir barnsins mun segja til um það)**

- Venjulegur skammtur af PREZISTA er 800 milligrömm (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af PREZISTA eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af PREZISTA) 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 mun segja til um það)**

Skammturinn er annað hvort:

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

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

### **Barnalæsingin í lokinu opnuð**



Lokið á plastglasinu er með barnalæsingu og skal opnað eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúflokinu niður og snúið því um leið rangsælis.
- Skrúfið lokið af.

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

Hafið tafarlaust samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að nota PREZISTA**

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 PREZISTA og cobicistats eða ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA. 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 eftirtalinn aukaverkana kemur fram.**

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

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

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 þváglat, tíð eða mikil þváglat, 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, geðdehyð, kvíði, óeðlilegir draumar, kyndehyð.

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, eosíníklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu].
- hjartaáfall, hægur hjartsláttur, hjartsláttarónot.
- sjóntruflanir.
- kuldahrollur, óeðlileg líðan.
- ruglástand eða vistarfirring, 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 PREZISTA. 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 PREZISTA

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 PREZISTA.

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

### PREZISTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 400 milligrömm (sem etanolat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, crospovidon, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur poly(vinyl alcohol) - vatnsrofið að hluta, macrogol 3350, títan-tvíoxíð (E171), talkúm, sunset yellow FCF (E110).

### Lýsing á útliti PREZISTA og pakkningastærðir

Filmuhúðuð, ljósappelsínugul, sporöskjulaga tafla, auðkennd „TMC“ á annarri hliðinni og „400MG“ á hinn hliðinni. 60 töflur í plastglasi.

PREZISTA er einnig fáanlegt sem 75 milligrömm, 150 milligrömm, 600 milligrömm og 800 milligrömm filmuhúðaðar töflur og 100 milligrömm á millilítra mixtúra, dreifa.

### Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía.

### Framleiðandi

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ítalía.

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

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### Norge

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

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

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

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PREZISTA 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 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 PREZISTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREZISTA
3. Hvernig nota á PREZISTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREZISTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um PREZISTA og við hverju það er notað

##### Hvað er PREZISTA?

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

PREZISTA 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.

PREZISTA 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 PREZISTA

##### Ekki má nota PREZISTA

- 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. Viðbóttarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu læknum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

##### Ekki má nota PREZISTA 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/eda kvíða |

|                                                                                                                     |                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Cisaprid</i>                                                                                                     | við ákveðnum einkennum frá maga                                              |
| <i>Colchicin</i> (ef þú ert með nýrna- og/eða lifrарvandanál)                                                       | við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt                             |
| <i>Lurasidon, pimozið, quetiapin</i> eða <i>sertindol</i>                                                           | geðlyf                                                                       |
| <i>Ergotalkalóíðar</i> t.d. <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergometrin</i> og <i>metýlergonovin</i> | við mágrenishöfuðverk                                                        |
| <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 PREZISTA             |
| <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 ópíóíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                   | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                   | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

PREZISTA lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

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

### Börn

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

### Notkun annarra lyfja samhliða PREZISTA

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

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

Yfirleitt má nota PREZISTA samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). PREZISTA, 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 PREZISTA ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Látið læknum vita ef þú notar:

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

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

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, carvedilol, felodipin, flecainid, lidocain, metoprolol, mexiletin, nifedipin, nicardipin, propafenon, timolol, verapamil* (við hjartasjúkdómum) vegna þess að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Apixaban, dabigatran 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. PREZISTA 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*. PREZISTA 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.

- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að lækinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *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 PREZISTA hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir PREZISTA. Látið lækninn vita ef þú notar:

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

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á PREZISTA“.

### Meðganga og brjóstgjöf

Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota PREZISTA ásamt ritonavíri nema læknirinn ráðleggi það sérstaklega. Þungaðar konur eiga ekki að nota PREZISTA ásamt cobicistati.

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

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

**PREZISTA töflur innihalda sunset yellow FCF (E110)** sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

### **PREZISTA inniheldur natríum**

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

## **3. Hvernig nota á PREZISTA**

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

Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA og ritonavir án þess að hafa samráð við lækninginn.

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

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

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

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

Skammturinn er annaðhvort:

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

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

### **Leiðbeiningar fyrir fullorðna**

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

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

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

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

| Þyngd            | Einn PREZISTA 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 (læknir barnsins mun segja til um það)

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

Skammtur tvisvar sinnum á sólarhring

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

\* Læknir barnsins mun segja til um hvort nota megi PREZISTA 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 600 milligramma töflunum. Fleiri styrkleikar af PREZISTA eru til.

Skammtur einu sinni á sólarhring

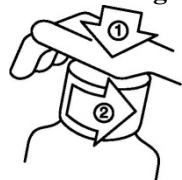
| Þyngd            | Einn PREZISTA skammtur er | Einn ritonavir <sup>a</sup> skammtur er |
|------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| 15 til 30 kíló   | 600 milligrömm            | 100 milligrömm                          |
| 30 til 40 kíló   | 675 milligrömm            | 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 PREZISTA með ritonaviri. PREZISTA verkar ekki sem skyldi án ritonavirs.
- Barnið verður að taka viðeigandi skammta af PREZISTA og ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring eða einu sinni á sólarhring. Ef PREZISTA 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 PREZISTA með mat. PREZISTA 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.
- PREZISTA 75 milligrömm og 150 milligrömm töflur og 100 milligrömm á millilítra mixtúra, dreifa, hafa verið þróuð til notkunar handa börnum sem eru léttari en 40 kíló en í sumum tilvikum er einnig hægt að nota þær.

### Barnalæsingin í lokinu opnuð



Lokið á plastglasinu er með barnalæsingu og skal opnað eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúflokinu niður og snúið því um leið rangsælis.
- Skrúfið lokið af.

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

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### **Ef gleymist að nota PREZISTA**

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 PREZISTA og ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA. 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 PREZISTA 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) þvág, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lystarleysi eða verkur, eymsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

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

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, erfðileikar 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 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 PREZISTA. 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 PREZISTA

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 PREZISTA.

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

### PREZISTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 600 milligrömm (sem etanolat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, crospovidon, magnesíumsterat. Filmuhúðin inniheldur poly(vinyl alcohol) - vatnsrofið að hluta, macrogol 3350, títanvíoxíð (E171), talkúm, sunset yellow FCF (E110).

### Lýsing á útliti PREZISTA og pakkningastærðir

Filmuhúðuð, appelsínugul, sporöskjulaga tafla, auðkennd „TMC“ á annarri hliðinni og „600MG“ á hinn hliðinni. 60 töflur í plastglasi.

PREZISTA er einnig fáanlegt sem 75 milligrömm, 150 milligrömm, 400 milligrömm og 800 milligrömm filmuhúðaðar töflur og 100 milligrömm á millilítra mixtúra, dreifa.

### Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía.

### Framleiðandi

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ítalía.

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

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### Norge

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður { MM/ÁÁÁÁ }.

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

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### PREZISTA 800 mg filmuhúðaðar töflur darunavir

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

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, 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 lækninn, 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 PREZISTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota PREZISTA
3. Hvernig nota á PREZISTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á PREZISTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um PREZISTA og við hverju það er notað

##### Hvað er PREZISTA?

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

PREZISTA 800 milligramma taflan er notuð til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og börn (3 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kílógrömm) sem eru sýktir af HIV og

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

PREZISTA 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 PREZISTA

##### Ekki má nota PREZISTA

- 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**. Spyrdðu lækninn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbótarannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu læknum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

##### Ekki má nota PREZISTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækninn 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 lifrarávandamál)                                                      | við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt                             |
| <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>metýlergonovin</i> | við mígrenishöfuðverk                                                        |
| <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 PREZISTA             |
| <i>Elbasvir</i> / <i>grazoprevir</i>                                                                                | við sýkingu af völdum lifrabólgu C                                           |
| <i>Alfuzosin</i>                                                                                                    | við stækkuðum blóðruhálskirtli                                               |
| <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 ópióíða                                            |
| <i>Dapoxetine</i>                                                                                                   | við bráðu sáðláti                                                            |
| <i>Domperidon</i>                                                                                                   | við ógleði og uppköstum                                                      |

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

### Varnaðarorð og varúðarreglur

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

PREZISTA lækna ekki HIV sýkingu.

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

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

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

einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og 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**. PREZISTA gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir sulfonamíðum** (t.d. notuð við ákveðnum sýkingum).
- Segðu læknum frá því ef vart verður einhverra **kvilla sem tengjast vöðvum eða beinum**. Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð með 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 stirðleiki 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

PREZISTA 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 PREZISTA.

### Börn og unglingar

PREZISTA 800 milligramma taflan er ekki ætluð börnum yngri en 3 ára eða sem eru léttari en 40 kílógrömm.

### Notkun annarra lyfja samhliða PREZISTA

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

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

Yfirleitt má nota PREZISTA samhliða lyfjum við HIV sýkingu sem tilheyra öðrum lyfjaflokkum (t.d. núkleósíð bakritahemlar, bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð, CCR5 blokkar og samrunahindrar). PREZISTA, 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 lækisins um hvaða lyf má nota saman.

Dregið getur úr áhrifum PREZISTA 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 PREZISTA 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. PREZISTA 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*. PREZISTA 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.
- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að læknirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *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 PREZISTA hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir PREZISTA. 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 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 Miðjarðarhafssótt)
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnaslagæðum)
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam þegar gefið sem inndæling, zolpidem* (róandi lyf)
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum)
- *Metformin* (við sykursýki tegund 2).

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

### Notkun PREZISTA með mat eða drykk

Sjá kafla 3, „Hvernig nota á PREZISTA“.

### Meðganga og brjóstgjöf

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

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

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

### **Akstur og notkun véla**

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

### **PREZISTA inniheldur natríum**

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

## **3. Hvernig nota á PREZISTA**

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 líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA 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.

PREZISTA 800 milligramma 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 PREZISTA er 800 milligrömm (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af PREZISTA eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af PREZISTA) einu sinni á sólarhring. Þú verður að nota PREZISTA daglega og alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri og með mat. PREZISTA 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 PREZISTA og cobicistat eða ritonavir. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir. Þó svo að þér líði betur, mátt þú ekki hætta að nota PREZISTA og cobicistat eða ritonavir án þess að hafa samráð við lækinn.

### **Leiðbeiningar fyrir fullorðna**

- Taktu eina 800 milligramma töflu einu sinni á sólarhring á sama tíma hvern dag.
- Taktu PREZISTA alltaf með 150 milligrömmum af cobicistati eða 100 milligrömmum af ritonaviri.
- Taktu PREZISTA með mat.
- Gleyptu töfluna með vökva, til dæmis vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með PREZISTA og cobicistati eða ritonaviri eins og lækinn mælir fyrir um.
- PREZISTA 100 milligrömm í millilítra mixtúra, dreifa, hefur verið þróuð til notkunar handa börnum en má í sumum tilvikum einnig nota handa fullorðnum.

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

Skammturinn er annaðhvort:

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

- 600 milligrömm PREZISTA 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 (læknir barnsins mun segja til um það)**

- Venjulegur skammtur af PREZISTA er 800 milligrömm (2 töflur sem innihalda 400 milligrömm af PREZISTA eða 1 tafla sem inniheldur 800 milligrömm af PREZISTA) 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 mun segja til um það)**

Skammturinn er annað hvort:

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

**Barnalæsingin í lokinu opnuð**



Lokið á plastglasinu er með barnalæsingu og skal opnað eins og hér er lýst:

- Þrýstið plastskrúflokinu niður og snúið því um leið rangsælis.
- Skrúfið lokið af.

**Ef notaður er stærri skammtur af PREZISTA en mælt er fyrir um**

Hafið tafarlaust samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

**Ef gleymist að nota PREZISTA**

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 PREZISTA og cobicistats eða ritonavirs**

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir notkun lyfsins skaltu taka annan skammt af PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA. 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 PREZISTA hefst. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf oftari ef þú ert með langvinna lifrарbólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættan á að fram komi lifrарvandanál. Ræddu við lækinn um einkenni lifrарvandamála. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvág, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lystarleysi eða verkur, eymsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

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

Aðrar alvarlegar aukaverkanir voru sýkursýki (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, jafnvægisruflanir.
- Mæði, hósti, blóðnasir, erting í hálsi.
- Bólga í maga eða munni, brjóstsviði, klígja, munnþurrkur, óþægindi í maga, hægðatregða, ropi.
- Nýrnabilun, nýrnasteinar, erfiðleikar við þváglat, tíð eða mikil þváglat, stundum að nóttu til.
- Ofsakláði, veruleg bólga í húð og öðrum vefjum (oftast vörum eða augum), exem, óhófleg svítamyndun, 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 PREZISTA. 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 PREZISTA

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 PREZISTA.

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

### PREZISTA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er darunavir. Hver tafla inniheldur darunavir 800 milligrömm (sem etanolat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, crospovidon, magnesíumsterat, hypromellósi. Filmuhúðin inniheldur poly(vinyl alcohol) - vatnsrofið að hluta, macrogol 3350, títantvíoxíð (E171), talkúm, rautt járnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti PREZISTA og pakkningastærðir

Filmuhúðuð, dökkrauð, sporöskjulaga tafla, auðkennd „T“ á annarri hliðinni og „800“ á hinni hliðinni. 30 töflur í plastglasi. PREZISTA 800 milligramma töflurnar eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda eitt glas eða þrjú glös í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

PREZISTA er einnig fáanlegt sem 75 milligrömm, 150 milligrömm, 400 milligrömm og 600 milligrömm filmuhúðaðar töflur og 100 milligrömm á millilítra mixtúra, dreifa.

### Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía.

### Framleiðandi

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Ítalía.

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

#### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

#### Nederland

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

#### Norge

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

#### Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### España

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

#### Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

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

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