

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Darunavir Medical Valley 600 mg filmhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 600 mg af darunaviri (sem darunavirprópylenglýkólat).

#### Hjálparefni með þekktu verkun

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 2,88 mg af Sunset Yellow FCF Aluminum Lake (E110).

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 113,90 mg af laktósaeynhýdrati.

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 83,33 mg af própylenglýkóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmhúðaðar töflur.

Appelsínugul sporöskjulaga tafla, auðkennd með „600“ á annarri hliðinni. Stærð: Lengd 20,2±0,2 mm, breidd: 10,2±0,2 mm og þykkt: 6,8±0,4 mm.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Darunavir Medical Valley, gefið ásamt ritonaviri í lágskömmtum, er ætlað til samsettrar meðferðar með öðrum andretróveirulyfjum til meðhöndlunar handa sjúklingum með HIV-1 veirusýkingu (sjá kafla 4.2).

Darunavir Medical Valley 600 mg töflur má nota til að gefa viðeigandi skammta (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 Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágskömmtum 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 Darunavir Medical Valley (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 Darunavir Medical Valley hefst skal ráðleggja sjúklingum að breyta ekki skömmtum, lyfjaformi eða hætta meðferð án þess að ráðfæra sig við lækni.

#### Skammtar

Alltaf skal nota Darunavir Medical Valley til inntöku, ásamt ritonaviri í lágskömmtum sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf, og samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Áður en meðferð með Darunavir Medical Valley hefst verður því að kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ritonavir.

Darunavir gæti verið fánlegt sem mixtúra, dreifa, til notkunar hjá sjúklingum sem ekki geta gleypst darunavirtöflur.

*Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð*

Ráðlagður skammtur er 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Nota má darunavir 75 mg, 150 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 andretróveirumeðferð*

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

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

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

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

<sup>a</sup> ritonavirmixtúra, lausn: 80 mg/ml

Darunavir mixtúra, dreifa og töflur af öðrum styrkleikum kunna að vera fánleg til að uppfylla viðeigandi skammtaáætlun.

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

Venjulega er ráðlagt að taka Darunavir Medical Valley tvisvar sinnum á sólarhring ásamt ritonaviri með mat.

Nota má Darunavir Medical Valley einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri, tekið með mat, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirulyf en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur x 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 Darunavir Medical Valley og ritonavirs miðað við þyngd hjá börnum. Ráðlagður skammtur af Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, má ekki vera hærri en ráðlagður skammtur fyrir fullorðna (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 800/100 mg einu sinni á sólarhring).

<b>Ráðlagðir skammtar af darunavirtöflum og ritonaviri<sup>a</sup> handa börnum sem hafa áður fengið meðferð (3 til 17 ára)<sup>a</sup></b>		
<b>Líkamsþyngd (kg)</b>	<b>Skammtur (einu sinni á sólarhring með mat)</b>	<b>Skammtur (tvisvar sinnum á sólarhring með mat)</b>
≥ 15 kg-< 30 kg	600 mg Darunavir Medical Valley/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring	375 mg Darunavir Medical Valley/50 mg ritonavir tvisvar sinnum á sólarhring
≥ 30 kg-< 40 kg	675 mg Darunavir Medical Valley/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring	450 mg Darunavir Medical Valley/60 mg ritonavir tvisvar sinnum á sólarhring
≥ 40 kg	800 mg Darunavir Medical Valley/100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring	600 mg Darunavir Medical Valley/100 mg ritonavir tvisvar sinnum á sólarhring

<sup>a</sup> ritonavirmixtúra, lausn: 80 mg/ml

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

Notkun eingöngu 75 mg og 150 mg taflna eða 100 mg/ml mixtúru, dreifu til að ná ráðlögðum skammti af Darunavir Medical Valley 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 darunavir og/eða ritonavir, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan Darunavir Medical Valley skammt og ritonavirskammt með fæðu eins fljótt og hægt er. Ef þetta uppgötvast ekki fyrr en liðnar eru meira en 6 klst. Frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammtinn, á sjúklingurinn að sleppa þeim skammti og fylgja síðan venjulegri skammtaáætlun.

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

Ef sjúklingur kastar upp innan við 4 klst. eftir töku lyfsins skal taka annan skammt af Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri með mat eins fljótt og hægt er. Ef sjúklingur kastar upp eftir 4 klst. eða lengri tíma eftir töku lyfsins er ekki þörf á að sjúklingurinn taki annan skammt af Darunavir Medical Valley 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 Darunavir Medical Valley 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 Darunavir Medical Valley hjá þessum sjúklingum. Ekki eru til lyfjahvarfafræðileg gögn fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Alvarlega skert lifrarstarfsemi gæti valdið aukinni útsetningu fyrir darunaviri og breyttu öryggi við notkun lyfsins. Því má ekki nota Darunavir Medical Valley handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

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

##### *Börn*

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

Skammtaáætlun fyrir Darunavir Medical Valley og ritonavir eftir þyngd er sýnd í töflunum hér fyrir ofan.

##### *Meðganga og eftir fæðingu*

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

#### Lyfjagjöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lág-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 Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.5).

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

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

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

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

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

Alltaf skal gefa Darunavir Medical Valley til inntöku ásamt ritonaviri í lágum skömmtum til að örva lyfjahvörf og í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.2). Því verður að fara yfir samantekt á eiginleikum ritonavirs eftir því sem við á, áður en meðferð með Darunavir Medical Valley 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  $\alpha_1$ -sýruglúkóprótein. Próteinbindingin er háð þéttni sem bendir til mettunar bindingarinnar. Því er ekki unnt að útiloka að lyf sem eru mikið bundin  $\alpha_1$ -sýruglúkópróteini losni úr próteinbindingu (sjá kafla 4.5).

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

Darunavir í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágskömmtum 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 darunavirónæmi (DRV-RAMs) eða HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  eintök/ml eða CD4+ frumufjöldi  $< 100$  frumur  $\times 10^6/l$  (sjá kafla 4.2). Samhliðameðferð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð annarri en  $\geq 2$  nukleósíðbakritahemlum (NRTIs) hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyppingar (clades) en B (sjá kafla 5.1).

#### Börn

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

#### Meðganga

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

#### Aldraðir

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

#### Alvarleg húðviðbrögð

Á meðan klíníski 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 (lyfjautbrot 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 Darunavir Medical Valley tafarlaust ef einkenni um alvarleg húðviðbrögð koma fram. Þetta geta m.a. verið, en ekki einskorðað við, veruleg útbrot eða útbrot sem fylgir hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blöðrur, sár í munni, tárubólga, lifrabólga og/eða eósinafíklafjöld.

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

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

#### Lifrareitrun

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum lyfja (t.d. bráðri lifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu (cytolytic hepatitis)) við notkun darunavirs. Á meðan klíníski darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með darunavir/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 samhliða í andretróveirumeðferð við lifrabólgu B eða C skal leita upplýsinga í samantektum á eiginleikum þeirra lyfja sem viðkomandi notar.

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

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

#### Sjúklingar með aðra sjúkdóma

##### *Skert lifrarstarfsemi*

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

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Engrar sérstakrar varúðar eða skammtabreytinga er þörf fyrir darunavir/ritonavir hvað varðar sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að darunavir og ritonavir eru mikið bundin plasmapróteinum er ólíklegt að blóð- eða kvíðskilun fjarlægji þau í þeim mæli sem máli skiptir. Því er engrar 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 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 blóðstorkuþætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með próteasahefli 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 retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykkrtra 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 andretróveirumeðferðar 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 mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (sem áður nefndist *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Að auki hefur komið fram endurvirkjun áblásturs (herpes simplex) og ristils (herpes zoster) í klínískum rannsóknum þar sem darunavir var notað ásamt ritonaviri í lágskömmtum.

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

#### Milliverkanir við lyf

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

Efavirenz samhliða örvuðu Darunavir Medical Valley einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að  $C_{min}$  fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða Darunavir Medical Valley, skal nota Darunavir Medical Valley/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).

Darunavir Medical Valley 600 mg töflur innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Darunavir Medical Valley 600 mg töflur innihalda sunset yellow FCF (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Darunavir Medical Valley 600 mg töflur innihalda própýlenglykól.  
Darunavir Medical Valley 600 mg töflur innihalda 83,33 mg própýlenglykól í hverri filmuhúðaðri töflu. Samhliðagjöf með hvaða hvarfefni alkóhóldehýdrógenasa eins og etanol getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá nýburum.

#### **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 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 altæktrar (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 plasmáþétni 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 lyfjahvörf voru um það bil 14-falt aukin altæk útsetning fyrir darunaviri þegar stakur 600 mg skammtur af darunaviri var gefinn til inntöku, ásamt 100 mg af ritonaviri, tvisvar sinnum á sólarhring. Því má einungis nota darunavir ásamt ritonaviri í lágskömmtum 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 aukna 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. Samhliðanotkun darunavirs og ritonavirs og lyfja sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6 (svo sem flecainid, propafenon, metoprolol) getur leitt til aukinnar þétni þessara lyfja í plasma, sem gæti aukið eða framlengt lyfhrif þeirra og aukaverkanir. Samhliðanotkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9 (svo sem warfarin) og CYP2C19 (svo sem metadon) getur leitt til minnkaðrar altæktrar 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 samhliðanotkun darunavirs og ritonavirs og lyfja sem einkum eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C8 (svo sem paclitaxel, rosiglitazon, repaglinid) valdið minnkaðri altækri útsetningu fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lyfhrif þeirra.

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

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

Darunavir og ritonavir umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Búast má við því að lyf sem virkja virkni CYP3A auki úthreinsun darunavirs og ritonavirs, sem leiðir til minnkaðrar plasmabéttni darunavirs og ritonavirs (t.d. rifamycin, jóhannesarjurt, lopinavir).

Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem hamla CYP3A gæti dregið úr úthreinsun darunavirs og ritonavirs, sem gæti leitt til aukinnar plasmabéttni darunavirs og ritonavirs (t.d. indinavir, sveppalyf sem eru azolsambönd svo sem clotrimazol). Þessum milliverkunum er lýst í töflunni hér á eftir.

#### **Milliverkanatafla**

Milliverkanir darunavirs/ritonavirs og andretróveirulyfja og lyfja sem ekki eru andretróveirulyf, eru tilgreindar í töflunni hér á eftir. Stefnur örvanna fyrir hverja lyfjahvarfafræðilega breytu eru byggðar á 90% öryggismörkum 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 Darunavir Medical Valley til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliða notkun.



MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM		
Dæmi um lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkun Miðhlutfallatölubreyting (%)	Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum
<b>HIV-ANDRETRÓVEIRULYF</b>		
<i>Heimlar á flutningi við samþættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24klst</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Notaður var samanburður á niðurstöðum rannsókna á lyfjahvarfagögnum sem áður höfðu sést (historical pharmacokinetic data)	Nota má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og dolutegraviri án þess að breyta skömmtum.
Raltegravir	Sumar klínískar rannsóknir benda til þess að raltegravir geti valdið lítilsháttar (modest) lækkun á þéttni darunavirs í plasma.	Áhrif raltegravirs á þéttni darunavirs í plasma virðast að svo stöddu ekki hafa klínískt mikilvægi. Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og raltegraviri, án þess að breyta skömmtum.
<b>Núkleósíðbakritahemlar (NRTIs)</b>		
Didanosin 400 mg einu sinni á sólarhring	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C <sub>min</sub> ND didanosine C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Notkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og didanosini 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 darunavir/ritonavir með mat
Tenofoviridisoproxil245 mg einu sinni á sólarhring	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir vegna áhrifa á MDR-1 flutning í nýrnapiplum)	Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi eigi við þegar darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum er notað samhliða tenofoviridisoproxil, einkum þegar um er að ræða sjúklinga með undirliggjandi útbreiddan (systemic) sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eiturverkanir á nýru.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Ráðlagður skammtur af emtricitabin/tenofovir alafenamidi er 200/10 mg einu sinni á sólarhring þegar það er notað með Darunavir Medical Valley í lágum skömmtum.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ekki rannsakað. Vegna annarskonar brotthvarfsleiða hinna NRTI-lyfjanna zidovudins, emtricitabins, stavudins, lamivudins, sem einkum skiljast út um nýru, og abacavirs sem ekki umbrotna fyrir tilstilli CYP450, er ekki búist við neinum milliverkunum þessara lyfja og darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða þessum NRTI-lyfjum án þess að breyta skömmtum.
<b>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTIs)</b>		
Efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31%	Vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með eiturverkunum á miðtaugakerfi í tengslum við aukna útsetningu fyrir efavirensi, þegar darunavir, ásamt ritonaviri í lág-

Formatted: Icelandic

	#darunavir $C_{max}$ ↓ 15% (↑ efavirenz vegna CYP3A hömlunar) (↓ darunavir vegna CYP3A hömlunar)	skömmtum, er notað samhliða efavirensi. Efavirenz samhliða darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring getur leitt til þess að $C_{min}$ fyrir darunavir verði undir kjörgildum. Ef nota á efavirenz samhliða darunaviri/ritonaviri, skal nota darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.4).
Etravirin 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	etravirin AUC ↓ 37% etravirin $C_{min}$ ↓ 49% etravirin $C_{max}$ ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir $C_{min}$ ↔ darunavir $C_{max}$ ↔	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og etravirini <b>200 mg tvisvar sinnum á sólarhring</b> , án þess að breyta skömmtum.
Nevirapin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin $C_{min}$ ↑ 47% nevirapin $C_{max}$ ↑ 18% #darunavir: þéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data) (↑ nevirapine vegna CYP3A hömlunar)	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og nevirapini, án þess að breyta skömmtum.
Rilpivirin 150 mg einu sinni á sólarhring	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin $C_{min}$ ↑ 178% rilpivirin $C_{max}$ ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 11% darunavir $C_{max}$ ↔	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og rilpivirini, án þess að breyta skömmtum.
<b>HIV-próteasahemlar (Pis) – án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágskömmtum<sup>†</sup></b>		
Atazanavir 300 mg einu sinni á sólarhring	atazanavir AUC ↔ atazanavir $C_{min}$ ↑ 52% atazanavir $C_{max}$ ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔  Atazanavir: samanburður á atazanaviri/ritonaviri 300/100 mg einu sinni á sólarhring og atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring samhliða darunaviri/ritonaviri 400/100 mg á tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg á tvisvar sinnum á sólarhring samhliða atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring.	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og atazanaviri, án þess að breyta skömmtum.
Indinavir 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring	indinavir AUC ↑ 23% indinavir $C_{min}$ ↑ 125% indinavir $C_{max}$ ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir $C_{min}$ ↑ 44% #darunavir $C_{max}$ ↑ 11%  Indinavir: samanburður á indinaviri/ritonaviri 800/100 mg tvisvar	Við samhliðanotkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, 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.

	sinnnum á sólarhring og indinaviri/darunaviri/ritonaviri 800/400/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða indinaviri 800 mg tvisvar sinnnum á sólarhring.	
Saquinavir 1,000 mg tvisvar sinnnum á sólarhring	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%  Saquinavir: samanburður á saquinaviri/ritonaviri 1.000/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring og saquinaviri/darunaviri/ritonaviri 1.000/400/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða saquinaviri 1.000 mg tvisvar sinnnum á sólarhring.	Ekki er mælt með samhliðanotkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, með saquinaviri.
<b>HIV-próteasahemlar (PIs) – ásamt samhliðagjöf ritonavirs í lágskömmtum<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring  Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg tvisvar sinnnum á sólarhring	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡ darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡ byggir á gildum sem ekki eru aðlöguð skömmtum	Vegna þess að útsetning (AUC) fyrir darunaviri minnkar um 40% hafa hæfilegir skammtar af samsetningunni ekki verið ákvarðaðir. Þess vegna má ekki nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða samsetningu lyfjanna lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).
<b>CCR5 BLOKKAR</b>		
Maraviroc 150 mg tvisvar sinnnum á sólarhring	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129% darunavir, ritonavirþéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data)	Skammtur maraviroc skal vera 150 mg tvisvar sinnnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.
<b>α<sub>1</sub>-ADRENOVITAKA BLOKKAR</b>		
Alfuzosin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að darunavir auki plasmajéttni alfuzosins. (CYP3A hömlun)	Ekki má nota darunavir með ritonaviri í lágskömmtum og alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3).
<b>SVÆFINGALYF</b>		
Alfentanil	Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verður fyrir tilstilli CYP3A og darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, gæti því hamlað	Samhliðanotkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, getur leitt til þess að minnka þarf

	það.	skammta alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarbælingu.
<b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Disopyramid Flecainid Lidocain (til altæktrar notkunar) Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Quinidin Ranolazin	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmáþétni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með meðferðarþétni, ef hægt er, fyrir þessi lyf við hjartsláttartruflunum við samhliðanotkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.  Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða amiodaroni, bepridili, dronedaroni, ivabradine, quinidini eða ranolazini (sjá kafla 4.3).
Digoxin 0,4 mg stakur skammtur	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxin vegna líkleggrar 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. Auka skal skammt digoxins gætilega til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum, samhliða því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.
<b>SÝKLALYF</b>		
Clarithromycin 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174% clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Þétni umbrotsefnisins 14-OH claritromycins var ekki mælanleg við samhliðagjöf darunavir/ritonavirs. (↑ claritromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar)	Gæta skal varúðar þegar claritromycin er gefið samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.  Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum claritromycins.
<b>SEGAVERNARLYF/BLÓDFLÖGUHEMJANDI LYF</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs darunavir og þessara segavarnarlyfja auki þétni segavarnarlyfsins. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)	Ekki er mælt með notkun örvaðs darunavirs með segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun (DOAC) sem er umbrotið af CYP3A4 og flutt fyrir tilstilli P-gp, því það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu.
Dabigatran etexilate Edoxaban	Dabigatran etexilat (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg stakur skammtur: dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%  darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni	Darunavir/ritonavir: Íhuga skal klínískt eftirlit og/eða skammtaminnkun á DOAC þegar DOAC sem er flutt fyrir tilstilli P-gp en ekki umbrotið af CYP3A4, þ.m.t. dabigatran etexilat og edoxaban, er gefið samhliða

Ticagrelor	<p>á sólarhring: dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p>Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors (CYP3A og/eða P-gp hömlun).</p> <p>Ekki rannsakað. Búist er við að samhliða notkun clopidogrels og örvaðs Darunavir Medical Valley dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.</p>	<p>Darunavir Medical Valley/ritonaviri.</p> <p>Ekki má nota örvað Darunavir Medical Valley samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3). Samhliða notkun clopidogrels og örvaðs Darunavir Medical Valley er ekki ráðlögð. Ráðlagt er að nota önnur blóðflöguhemjandi lyf sem verða ekki fyrir CYP hömlun eða virkjun (t.d. prasugrel).</p>
Clopidogrel	<p>Ekki rannsakað. Vera má að þéttni warfarins breytist við samhliðanotkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.</p>	<p>Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.</p>
Warfarin		
<b>FLOGAVEIKILYF</b>		
Phenobarbital Phenytoin	<p>Ekki rannsakað. Búist er við að fenobarbital og fenytoin minnki plasmabéttni darunavirs ásamt lyfinu sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf. (virkjun á CYP450 ensímum)</p>	<p>Ekki á að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða þessum lyfjum.</p>
Carbamazepin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	<p>carbamazepin AUC ↑ 45% carbamazepin C<sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepin C<sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Ekki eru ráðlagðar skammtabreytingar af darunaviri/ritonaviri. Ef þörf er á samhliðameðferð með darunaviri/ritonaviri og carbamazepini, skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra aukaverkana af völdum carbamazepins. Fylgjast skal með þéttni carbamazepins og skömmtum þess breytt smám saman svo viðeigandi svörun fái. Byggt á niðurstöðunum gæti þurft að minnka skammta carbamazepins um 25-50% þegar gefið samhliða darunaviri/ritonaviri.</p>
Clonazepam	<p>Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley og clonazepams auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)</p>	<p>Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley með clonazepami.</p>
<b>GEÐDEYFDARLYF</b>		
Paroxetin 20 mg einu sinni á sólarhring	<p>paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C<sub>min</sub> ↓ 37% paroxetin C<sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔</p>	<p>Ef þunglyndislyf eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, er ráðlagt að stilla skammta þunglyndislyfsins miðað</p>

Sertralin 50 mg einu sinni á sólárhring	#darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin $C_{min}$ ↓ 49% sertralin $C_{max}$ ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↓ 6% #darunavir $C_{max}$ ↔	við klínískt mat á svörun við þunglyndislyfinu. Einnig á að hafa eftirlit með sjúklingum, sem eru á stöðugum skammti af þessum þunglyndislyfjum og hefja meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, með tilliti til svörunar við þunglyndislyfinu.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samhliðanotkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og þessara þunglyndislyfja getur aukið þéttni þunglyndislyfjanna (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun).	Mælt er með klínísku eftirliti við samlíðanotkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og þessara geðdeyfðarlyfjalyfja og hugsanlega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.
<b>ÓGLEÐISTILLANDI LYF</b>		
Domperidon	Ekki rannsakað.	Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu Darunavir Medical Valley.
<b>SVEPPALYF</b>		
Voriconazol	Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmaþéttni voriconazols. (virkjun á CYP450 ensímum)	Ekki á að nota voriconazol samlíða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Ekki rannsakað. Darunavir Medical Valley getur aukið plasmaþéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið þéttni darunavirs. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Þegar samlíðagjafar er þörf skal sólárhingskammtur af itraconazoli ekki vera stærri en 200 mg.
Clotrimazol	Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og darunavirs ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið plasmaþéttni darunavirs og/eða clotrimazols. Darunavir AUC <sub>24klst.</sub> ↑ 33% (byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis)	
<b>LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT</b>		
Colchicin	Ekki rannsakað. Samhliðanotkun colchicins og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, getur aukið útsetningu fyrir colchicini. (CYP3A og/eða P-gp hömlun)	Ráðlagt er að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicinmeðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin samlíða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b>MALARÍULYF</b>		
Artemeter/Lumefantrín 80/480 mg, 6 skammtar við 0, 8, 24, 36, 48, og 60 klst.	artemeter AUC ↓ 16% artemeter $C_{min}$ ↔ artemeter $C_{max}$ ↓ 18% dihydroartemisinín AUC ↓ 18% dihydroartemisinín $C_{min}$ ↔ dihydroartemisinín $C_{max}$ ↓ 18% lumefantrín AUC ↑ 175% lumefantrín $C_{min}$ ↑ 126%	Nota má darunavir og artemeter/ lumefantrín samlíða án skammtaáðlögunar, hins vegar skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantríni.

	lumefantrín $C_{max}$ ↑ 65% darunavír AUC ↔ darunavír $C_{min}$ ↓ 13% darunavír $C_{max}$ ↔	
<b>LYF GEGN MYCOBAKTERIUM</b>		
Rifampicin Rifapentine	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 virkjun). Þegar reynt hefur verið að vinna bug á minnkaðri útsetningu með því að auka skammtinn af öðrum próteasahemlum með ritonavíri í lágskömmtum kom fram mikið af aukaverkunum frá lifur við notkun rifampicins.	Ekki er mælt með samhliðanotkun rifapentins og darunavírs, ásamt ritonavíri í lágskömmtum.  Ekki má nota rifampicin samhliða samsettri meðferð með darunavíri og ritonavíri í lágskömmtum (sjá kafla 4.3).
Rifabutin 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring	rifabutin AUC <sup>**</sup> ↑ 55% rifabutin $C_{min}$ <sup>**</sup> ↑ ND rifabutin $C_{max}$ <sup>**</sup> ↔ darunavír AUC ↑ 53% darunavír $C_{min}$ ↑ 68% darunavír $C_{max}$ ↑ 39% <sup>**</sup> summa virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25-O-desacetyl umbrotsefni)  Milliverkanarannsóknin sýndi að altæk útsetning á sólarhring var sambærileg fyrir rifabutin 300 mg einu sinni á sólarhring, gefið eitt sér, og af 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring, í samsettri meðferð með darunavíri/ritonavíri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og var aukning útsetningar á sólarhring fyrir virka umbrotsefninu 25-O-desacetylrifabutini u.þ.b. 10-föld. AUC fyrir summu virkra þátta rifabutins (upprunalegt lyf + 25-O-desacetyl umbrotsefni) jókst auk þess 1,6-falt en $C_{max}$ hélst sambærilegt. Ekki liggja fyrir gögn varðandi samanburð við 150 mg einu sinni á sólarhring viðmiðunarskammt.  (Rifabutin er virkir og hvarfefni CYP3A.) Aukin altæk útsetning fyrir darunavíri sást þegar darunavír ásamt 100 mg af ritonavíri var gefið samhliða rifabutini (150 mg einu sinni annan hvern sólarhring).	Þörf er á 75% skammtaminnkun rifabutins frá hefðbundnum skammti af 300 mg/sólarhring (þ.e. rifabutin 150 mg einu sinni annan hvern sólarhring) og auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabutini hjá sjúklingum sem fá samhliða Darunavir Medical Valley ásamt ritonavíri. Ef upp koma vandamál sem tengjast öryggi á 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 darunavír/ritonavír er ekki þörf á aðlögun skammta við þessa aukningu á útsetningu fyrir darunavíri 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.

<b>KRABBAMEINSLYF</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine  Everolimus Irinotecan	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmabéttni hjá þessum krabbameinslyfjum. (CYP3A hömlun)	Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem tengjast venjulega þessum lyfjum. Gæta skal varúðar þegar eitt þessara krabbameinslyfja er gefið samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.  Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus eða irinotecans og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.
<b>SEFANDI LYF/GEDROFSLYF</b>		
Quetiapin	Ekki rannsakað. Búist er við að Darunavir Medical Valley auki plasmabéttni þessa geðrofslyfs.(CYP3A hömlun)	Ekki má nota Darunavir Medical Valley , ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða quetiapini þar sem það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapini. Aukin þéttni quetiapins getur leitt til dás (sjá kafla 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin  Lurasidon Pimozid Sertindol	Ekki rannsakað. Búist er við að Darunavir auki plasmabéttni þessara geðrofslyfja. (CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)	Vera má að minnka þurfi skammta þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.  Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða lurasidoni, pimozidi eða sertindoli (sjá kafla 4.3).
<b>BETA-BLOKKAR</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ekki rannsakað. Búist er við að darunavir auki plasmabéttni þessara beta-blokka. (CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliðanotkun darunavirs og betablokka. Íhuga skal að minnka skammta beta-blokkans.
<b>KALSÍUMGANGALOKAR</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, hækki plasmabéttni kalsíumgangaloka. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðarverkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.



<b>BARASTERAR</b>		
Barksterar sem umbreyttast 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 mikróg 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. Aðrir barksterar: milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. Plasmabéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða darunavir ásamt ritonaviri í lágskömmtum, sem leiðir til lækkunar á sermisþéttni kortisóls	Samhliðanotkun darunavirs með ritonaviri í lágskömmtum og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreyttast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barstera. Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbrotum CYP3A t.d. beclometason einkum ef um langtímanotkun er að ræða
Dexamethason (til altækrar verkunar)	Ekki rannsakað. Dexametason getur minnkað plasmabéttni darunavirs. (CYP3A virkjun)	Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til altækrar verkunar samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum
<b>ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR</b>		
Bosentan	Ekki rannsakað. Samhliðanotkun bosentans og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, getur aukið plasmabéttni bosentans.  Búast má við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlöf þess. (CYP3A virkjun)	Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.
<b>ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)</b>		
<b>NS3-4A próteasahemlar</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir ásamt ritonaviri í lágskömmtum getur aukið útsetninguna fyrir grazopreviri. (CYP3A og OATP1B hömlun)	Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað Darunavir Medical Valley aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/3 hömlun)	Ekki er mælt með samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley og glecaprevirs/pibrentasvirs.
<b>NÁTTÚRULYF</b>		
Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i> )	Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs og ritonavirs. (CYP450 virkjun)	Ekki má nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort <i>Hypericum</i> )

		perforatum) (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. Virkjandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
<b>HMG CO-A REDUCTASHEMLAR</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum. (CYP3A hömlun)	Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).
Atorvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 falt atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 falt #darunavir/ritonavir	Þegar nota þarf atorvastatin samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, er mælt með því að hefja meðferðina með 10 mg skammti af atorvastatini einu sinni á sólarhring. Auka má skammt atorvastatins smám saman, í samræmi við klíniska svörun
Pravastatin 40 mg stakur skammtur	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>†</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>†</sup> allt að 5-föld aukning sást hjá litlum undirhópi	Þegar nota þarf pravastatin og darunavir ásamt ritonaviri í lágskömmtum, er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulegum skammti pravastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst, samhliða því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
Rosuvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>‡</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>‡</sup> <sup>‡</sup> samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri	Þegar nota þarf rosuvastatin og Darunavir Medical Valley 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, samhliða því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
<b>ÖNNUR BLÓDFITULÆKKANDI LYF</b>		
Lomitapid	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að örvað Darunavir Medical Valley auki útsetningu fyrir lomitapídi við samhliða gjöf. (CYP3A hömlun)	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
<b>H<sub>2</sub>-VIÐTAKABLOKKAR</b>		
Ranitidin 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Nota má Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		

Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum eykst við samhliða notkun með Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (CYP3A hömlun)	Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins.  Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.
<b>BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF</b>		
Salmeterol	Ekki rannsakað. Samhliða notkun salmeterols og darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, getur aukið plasmabéttni salmeterols.	Ekki er mælt með notkun salmeterols samhliða Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtakti.
<b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA</b>		
Metadon einstaklingsbundinn skammtur frá 55 mg til 150 mg einu sinni á sólarhring	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) metadon C <sub>max</sub> ↓ 24%	Ekki er þörf á að stilla skammt metadons af þegar samhliða notkun með Darunavir Medical Valley hefst. Hins vegar gæti verið þörf á auknum skammti af metadoni þegar lyfin eru gefin samhliða í lengri tíma vegna örvunar umbrota af völdum ritonavirs. Því er mælt með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að stilla viðhaldsmeðferð af hjá sumum sjúklingum
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg einu sinni á sólarhring	buprenorphine AUC ↓ 11% buprenorphine C <sub>min</sub> ↔ buprenorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorphine AUC ↑ 46% norbuprenorphine C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorphine C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND naloxone C <sub>max</sub> ↔	Ekki hefur verið sýnt fram á klínískt mikilvægi hækkunar lyfjahvarfafraðilegra breyta fyrir norbuprenorphin. Hugsanlega er ekki þörf á skammtabreytingum fyrir buprenorphin þegar það er gefið samhliða Darunavir Medical Valley/ritonavir en mælt er með nánu klínísku eftirliti m.t.t. einkenna ópíóíðeitrunar.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað Darunavir Medical Valley aukið plasmabéttni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley og þessara verkjalyfja

<b>GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN</b>		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)	Ekki rannsakað með darunaviri/ritonaviri.  ethinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> norethindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> norethindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> norethindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> með darunaviri/ritonaviri	Pegar Darunavir Medical Valley er gefið samhliða lyfjum sem innihalda drospirenon, er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.  Mælt er með annarri eða viðbótargetnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf, sem grundvallast á estrogenu, eru notuð samhliða Darunavir Medical Valley og lágum skammti af ritonavir.  Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts.
<b>ÓPÍÓIDA-BLOKKI</b>		
Naloxegol	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað Darunavir Medical Valley samhliða naloxegoli.
<b>FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR</b>		
Til meðhöndlunar á rístruflunum Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Í milliverkanaransókn <sup>#</sup> kom fram sambærileg altæk útsetning fyrir sildenafili eftir inntöku staks 100 mg skammts af sildenafili og eftir inntöku staks 25 mg skammts af sildenafili samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.	Ekki má nota avanafil samhliða Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágskömmtum (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliðanotkun annarra PDE-5 hemla, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágum skömmtum. Ef við á að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, samhliða sildenafili, vardenafili eða tadalafil, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafils sem ekki er stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða staks skammts af tadalafil sem ekki er stærri en 10 mg á 72 klst.
Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi Sildenafil Tadalafil	Ekki rannsakað. Samhliðanotkun sildenafilis eða tadalafils, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi og Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, getur aukið plasmáþétni sildenafilis eða tadalafils. (CYP3A hömlun)	Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða Darunavir Medical Valley. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum tengdum sildenafili (þ.m.t. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi ris og yfirlíð). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi.

		samhliða Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágum skömmtum.
<b>PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR</b>		
Omeprazol 20 mg einu sinni á sólarhring	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Nota má Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágskömmtum samhliða prótónupumpuhemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.
<b>RÓANDI LYF/SVEFNLYF</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (gefið með inndælingu) Zoldipem  Midazolam (til inntöku) Triazolam	Ekki rannsakað. Róandi lyf/svefnlyf umbrotna mikið fyrir tilstilli CYP3A. Samhliða notkun með Darunavir Medical Valley getur haft í för með sér mikið aukna þétni þessara lyfja.  Ef midazolam, gefið með inndælingu, er notað samhliða Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágskömmtum, getur það haft í för með sér mikið aukna þétni þessa benzodiazepíns. Upplýsingar um samhliðanotkun midazolams sem gefið er með inndælingu og annarra proteasahemla benda til þess að plasmabétni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt.	Mælt er með klínísku eftirliti við notkun Darunavir Medical Valley samhliða þessum róandi lyfjum/svefnlyfjum og íhuga skal að minnka skammta róandi lyfjanna/svefnlyfjanna.  Ef midazolam sem gefið er með inndælingu er notað samhliða Darunavir Medical Valley ásamt ritonaviri í lágum skömmtum, skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef óndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira en einn skammtur af midazolami.  Ekki má nota Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágum skömmtum samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3).
<b>MEÐFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI</b>		
Dapoxetin	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað Darunavir Medical Valley samhliða dapoxetini.
<b>ÞVAGFÆRALYF</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Ekki rannsakað.	Gæta skal varúðar við notkun. Fylgjast skal með aukaverkunum af völdum fesoterodins eða solifenacins og nauðsynlegt getur verið að draga úr skammti fesoterodins eða solifenacins.

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

- † Verkun og öryggi við notkun darunavirs ásamt 100 mg af ritonaviri og einhverjum öðrum próteasahemli (t.d. (fos)amprenaviri og tipranaviri) hafa ekki verið staðfest hjá HIV-sjúklingum. Samkvæmt núgildandi meðferðarleiðbeiningum er meðferð með tveimur próteasahemlum yfirleitt ekki ráðlögð.
- ‡ Rannsókn var gerð með tenofovir disoproxil fumarati 300 mg einu sinni á sólarhring.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagiöf

##### Meðganga

Þegar tekin er ákvörðun um 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 dýrarrannsóknum og klínískrar reynslu af notkun hjá þunguðum konum.

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

Darunavir Medical Valley, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, skal einungis nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta.

##### Brjóstagiöf

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 ungbörnum á brjósti, skal ráðleggja konum að gefa ekki brjóst séu þær í meðferð með Darunavir Medical Valley.

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

##### Frjósemi

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

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Darunavir ásamt ritonaviri hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá sundli hjá sumum sjúklingum í meðferð með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, 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 klíníska þróunaráætlunin stóð yfir (N=2.613 sjúklingar sem hafa áður fengið meðferð sem hófu meðferð með darunavir/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 darunavir/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð svipaðar því sem sést með darunavir/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 darunavir/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 Tíðniflokkun	Aukaverkun
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	
sjaldgæfar	Áblásturssótt (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>Imkirtlar</i>	
sjaldgæfar	skjaldvakabrestur, hækkun á stýrihormóni skjaldkirtils í blóði
<i>Efnaskipti og næring</i>	
algengar	sykursýki, blóðþríglyseríðhækkun, blóðkólesterólhækkun, blóðfituhækkun
sjaldgæfar	þvagsýrugigt, lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, þyngdaraukning, blóðsykurshækkun, insúlínviðnám, lækun háþéttnitupróteina, aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktatdehýdrógenasa 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, athyglitruflanir, skert minni, svefndrungi
mjög sjaldgæfar	yfirlíð, krampar, bragðleysi, truflun á sveiflum í svefnfasa
<i>Augu</i>	
sjaldgæfar	aukin blóðsókni 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), hjarstláttarónot
<i>Æðar</i>	
sjaldgæfar	háþrýstingur, roði
<i>Öndunarferi, 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 amylase í blóði, meltingartruflun, uppþemba, 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 alanín-aminotransferasa
sjaldgæfar	lifrabólga, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), fitulifur, lifrarstækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartate-aminotransferase, hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalísku fosfatasa í blóði, hækkun gamma-glutamyltransferasa
<i>Húð og undirhúð</i>	
algengar	Útbrot (þ.m.t. bletta-, dröfnuörðu-, örðu-, roðapots- og kláðaútbrot), kláði
sjaldgæfar	ofnæmisbjúgur (angioedema), 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, flösu húðbólga, húðvefjarskemmd, skin lesion, húðþurrkur
tíðni ekki þekkt	eitrunardreplos í húðþekju, bráð, dreifð húðútbrot með vilsblöðrum
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</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 þvaggæfi</i>	
sjaldgæfar	bráð nýrnabilun, nýrnabilun, nýrasteinkvilli, blóðkreatínínhækkun, prótein í þvagi, gallrauði í þvagi, þvagliátstregða, ósjálfráð þvagliát að nóttu, óeðlilega tíð þvagliát
mjög sjaldgæfar	minnkuð kreatínínúthreinsun í nýrum, nýrnakvilli af völdum kristallaðs
<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 aukaverkunarum

##### *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 darunavir/ritonavir + raltegravir samanborið við meðferðir sem innihéldu darunavir/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án darunavirs/ritonavirs. Tíðni útbrot sem rannsakendur töldu vera lyfjatengd var svipuð. Tíðni útbrot (af öllum orsökum), leiðrétt fyrir útsetningu, var 10,9 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir + raltegravir, 4,2 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir án raltegravirs og 3,8 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavir og tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir + raltegravir, 1,1 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir án raltegravirs og 2,3 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavir. 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 andretróveirulyfjameðferð 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 núkelósíðbakritahemlum.

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

##### *Heilkenni endurvirkjunar ónæmis*

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

### Blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasyki

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

### Börn

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

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

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

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

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

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

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Reynsla af bráðri ofskömmun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, 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 töflumformi, án óæskilegra einkenna.

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun með darunavir. Meðferð við ofskömmun darunavirs 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 altækrar (systemic) verkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE10.

### Verkunarháttur

Darunavir hamlar tvíliðumyndun og hvetjandi virkni HIV-1 próteasa ( $KD = 4,5 \times 10^{-12} M$ ). Það hindrar með sértekum 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 rannsóknarstofu- stofnum 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 míkróm til > 100 míkróm, 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 þétni darunavirs fór yfir 400 nM. Veirur sem valdar voru við þessi skilyrði og sýndu minnkað næmi fyrir darunaviri (á bilinu: 23-50 falt) innihéldu 2 til 4 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 darunavir, sem gefið var ásamt lágskammti af ritonaviri, minnkaði þegar þrjár eða fleiri darunavir RAM stökkbreytingar (V11I, V32I, L33F, 147V, 150V, 154L eða M, T74P, L76V, 184V og L89V) voru til staðar í upphafi eða ef þær komu fram á meðferðartímanum.

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

Veirur, sem einangraðar voru úr sjúklingum á meðferð með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring sem urðu fyrir veirufraðilegum meðferðarbresti þar sem veirumagn jókst á ný (by rebound), sem voru næmar fyrir típranaviri í upphafi voru í langflestum tilvikum enn næmar fyrir típranaviri 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 meðferðarbrest við endapunkt í ARTEMIS, ODIN og TITAN rannsóknum.

	ARTEMIS Vika 192	ODIN Vika 48		TITAN Vika 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=298
Heildarfjöldi með veirufraðilegan meðferðarbrest <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Þátttakendur með veiraukningu á ný	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)

Þátttakendur sem meðferðin verkaði aldrei á	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Fjöldi sjúklinga með veirufræðilegan meðferðarbrest og paraðar upphafs/endapunkts arfgerðir, með stökkbreytingar <sup>b</sup> við endapunkt, n/N				
Frumkomnar (meiriháttar) próteasahemlastökkbreytingar	0/43	1/60	0/42	6/28
Próteasahemla RAM	4/43	7/60	4/42	10/28
Fjöldi sjúklinga með veirufræðilegan meðferðarbrest og paraðar upphafs/endapunkts svipgerðir, sem sýna minnkað næmi fyrir próteasahemlum við endapunkt samanborið við upphafsgildi, n/N				
Próteasahemlar				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR algrím, sem útilokar meðferðarbrest sem er ekki vegna veirumagnsaukningar á grundvelli HIV-1 RNA < 50 eintök/ml, nema fyrir TITAN (HIV-1 RNA < 400 eintök/ml)

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

#### Krossónæmi

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

Ekki var greint frá krossónæmi við aðra próteasahemla í tilvikum meðferðarrests vegna 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 Darunavir Medical Valley 400 mg og 800 mg töflur.

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

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

**TITAN** er slembiröðuð, opin fasa III samanburðarrannsókn þar sem darunavir, ásamt ritonaviri, (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) er borið saman við lopinavir/ritonavir (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá fullorðnum HIV-1 sýktum sjúklingum sem hafa áður verið meðhöndlaðir með andretróveirulyfjum en hafa ekki notað lopinavir. Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstendur af a.m.k. 2 andretróveirulyfjum (núkleósíðbakritahemlum (NRTI) með eða án bakritahemla, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)).

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

TITAN			
Niðurstöður	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring + OBR N=297	Munur milli meðferða (95% öryggismörk fyrir mun)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Breyting á miðgildi CD4+ frumutalningar 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 í mismun í % svörunar

<sup>c</sup> Það reiknast sem meðferðarbrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni (NC=F)

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

**ODIN** er slembiröðuð, opin fasa III samanburðarrannsókn þar sem darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnnum 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 (t.d. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) og HIV-1 RNA > 1.000 eintök/ml. Greining á verkun grundvallast á 48 vikna meðferð (sjá töflu hér fyrir neðan). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstóð af ≥ 2 nukleósíðbakritahemlum (NRTI).

ODIN			
<i>Niðurstöður</i>	Darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring + OBR 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)
≥ 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)			
≥ 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			
Tegund B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tegund AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tegund C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Aðrar <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
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 veirusvörum, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með plasma HIV-1 RNA gildi < 50 eintök/ml, með darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring, var sambærileg (non-inferiority) (ákvarðað var fyrirfram að mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) væru 12%) samanborið við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations).

Darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring á ekki að nota hjá sjúklingum sem áður hafa fengið andretróveirumeðferð ef þeir eru með eina eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast darunavir-ónæmi (DRV-RAM) eða HIV-1 RNA ≥ 100.000 eintök/ml eða CD4+ frumutalningu < 100 frumur x 10<sup>6</sup> /l (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirleggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar en B.

**POWER 1** og **POWER 2** eru slembaðar samanburðarrannsóknir þar sem gerður var samanburður á darunaviri ásamt ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) og meðferð með próteasahemli (hemlum) að vali rannsóknarlæknis, hjá HIV-sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með fleiri en einum próteasahemli sem brást. Í báðum rannsóknunum var notuð besta bakgrunnsmeðferð, sem samanstóð af að minnsta kosti 2 núkléosíð-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 <i>POWER 1</i> og <i>POWER 2</i>						
<i>Niðurstöður</i>	Vika 48			Vika 96		
	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring n=131	Control n=124	Munur milli meðferða	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring n=131	Saman- burðar- hópur n=124	Munur milli meðferða
HIV RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>	45,0% (59)	11,0% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) <sup>c</sup>	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) <sup>c</sup>
Meðalbreyting á CD4+ frumutalningu frá upphafsgildi (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (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 andretroviruvirkni 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 darunavir ásamt ritonaviri (600/100 mg tvisvar sinnnum á sólarhring) samkvæmt arfgerð í upphafi<sup>a</sup>, og margföldun darunavirs í upphafi og samkvæmt notkun enfuvirtíds (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>			
	Öll gildi	0-2	3	≥ 4	Öll gildi	≤ 10	10-40	> 40
Svörun (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í viku 24) %, n/N								
Allir sjúklingar	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Sjúklingar sem nota ekki ENF/eru ekki að nota ENF í fyrsta sinn <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94

Sjúklingar sem eru að nota ENF í fyrsta sinn <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24
---	----------------	----------------	--------------	--------------	----------------	----------------	--------------	-------------

- <sup>a</sup> Fjöldi stökkbreytinga úr lista yfir stökkbreytingar sem tengjast minni svörun við darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eða M, T74P, L76V, I84V or L89V).
- <sup>b</sup> margföldun (fold change) á EC50.
- <sup>c</sup> „Sjúklingar sem nota ekki ENF/eru ekki að nota ENF í fyrsta sinn“ eru sjúklingar sem notuðu ekki ENF eða sem notuðu ENF en ekki í fyrsta skipti.
- <sup>d</sup> „Sjúklingar sem eru að nota ENF í fyrsta sinn“ eru sjúklingar sem voru að nota ENF í fyrsta skipti.

### Börn

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

**Börn sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 6 til < 18 ára og sem veiga a.m.k. 20 kg**  
**DELPHI** er opin, fasa II rannsókn þar sem lagt er mat á lyfjahvörf, öryggi, þolanleika og verkun darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, hjá 80 börnum með HIV-1 sýkingu sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 6 til 17 ára og sem veiga a.m.k. 20 kg. Þessir sjúklingar fengu darunavir/ritonavir tvisvar sinnum á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum (sjá skammtaráðleggingar miðaða við líkamsþyngd í kafla 4.2). Veirusvörun var skilgreind sem lækun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma um a.m.k. 1,0 log<sub>10</sub> miðað við upphafsgildi.

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

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

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

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

Samkvæmt TLOVR algrím, sem útilokar meðferðarrest sem er ekki vegna veirumagns aukningar (TLOVR non-virologic failure censored algorithm), urðu 24 (30,0%) sjúklingar fyrir meðferðarrestri 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**

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



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

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

<sup>b</sup> Það reiknast sem meðferðarrestur ef sjúklingur hefur ekki lokið rannsókninni (NC=F).

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

#### Meðganga og eftir fæðingu

Darunavir/ritonavir (600/100 mg tvisvar sinnum 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 hópnum allt rannsóknartímabilið. Engin smit frá móður til barns komu fram hjá börnum þeirra 31 mæðra 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 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð darunavirs, gefið samhliða ritonaviri, hafa verið metin hjá heilbrigðum, fullorðnum sjálfbodaliðum og í HIV-1 sýktum sjúklingum. Útsetning fyrir darunaviri var meiri hjá HIV-1 sýktum sjúklingum en hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum. 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 umbrotar að mestu fyrir tilstilli CYP3A. Ritonavir hamlar CYP3A og eykur þannig umtalsvert plasmabéttni darunavirs.

#### Frásog

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.

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

Þegar lyfið er gefið án matar er hlutfallslegt aðgengi darunavirs, tekið samhliða lágskammti af ritonaviri, 30% lægra en þegar það er tekið með mat. Því skal taka Darunavir Medical Valley 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 oxunarbrotum. Darunavir umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP kerfisins í lifur og nær eingöngu með isoenzíminu 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 lítil skammtur af ritonaviri var gefinn samhliða.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Börn*

Lyfjahvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið tvisvar sinnum 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 darunavir/ritonavirs sem voru byggðir á líkamsþyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (sjá kafla 4.2).

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

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

Lyfjahvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið einu sinni á sólarhring, hjá 10 börnum á aldrinum 3 til < 6 ára sem vógu a.m.k. 14 kg til < 20 kg og höfðu áður fengið meðferð, sýndu að skammtar miðaðir við þyngd leiddu til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2). Auk þess staðfestir lyfjahvarfahermilíkan af útsetningu fyrir darunaviri hjá börnum á aldrinum 3 til < 18 ára að útsetning fyrir darunaviri sem fram kom í klínískum rannsóknum á darunavir/ritonavir skömmtum einu sinni á sólarhring miðað við þyngd hjá börnum sem vógu a.m.k. 15 kg og höfðu annaðhvort fengið andretróveirumedferð 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 37

#### 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 hærra 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 lifrarstarfsemi

Umbrot og brotthvarf darunavirs fara aðallega fram í lifrinni. Í fjölskammtarannsókn á darunaviri 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 lifrarstarfsemi eru sambærileg við gildin hjá heilbrigðum einstaklingum. Samt sem áður var þéttni óbundins darunavirs u.þ.b. 55% (Child-Pugh flokkur A) hærra annars vegar og 100% (Child-Pugh flokkur B) hærra hins vegar. Klínískt mikilvægi þessarar hækkunar er ekki þekkt, því skal nota darunavir með varúð. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf darunavirs hafa ekki enn verið rannsökuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

#### Meðganga og eftir fæðingu

Útsetning fyrir heildar darunaviri og ritonaviri, eftir inntöku darunavirs/ritonavirs 600/100 mg tvisvar sinnum 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 sinnum 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>12h</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>12h</sub>

Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/ritonavirs 800/100 mg 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>24h</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 sinnum 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% herra samanborið við eftir fæðingu.

Hjá konum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi  $C_{max}$ ,  $AUC_{12klst}$  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  $C_{max}$ ,  $AUC_{12klst}$  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 darunavirmeðferðar. Í nagdýrum voru aðal marklffærin 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 marklffærum í hundum við útsetningu sem jafngilti 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 skömmtum sem námu allt að 1.000 mg/kg/sólarhring og gildi útsetningar voru innan við ( $AUC - 0,5$  falt) gildin hjá mönnum við klínískt ráðlagðan skammt. Upp að sömu skömmtum, 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 viðbragðssvörum (startle response) á 15. degi mjólkurgjafar og auknum ungasástandi meðan á mjólkurgjöf stóð. Vera má að þessi áhrif séu afleiðing af útsetningu unganna fyrir virka innihaldsefninu, sem þeir fá með mjólkinni, og/eða eiturverkunum á móðurina. Ekki komu fram nein áhrif af völdum darunavirs eins sér eða ásamt ritonaviri, eftir að mjólkurgjöf var hætt.

Hjá ungum rottum sem fengu darunavir á allt að 23.-26. degi, kom fram aukin dánartíðni með krömpum hjá sumum dýrum. Á aldrinum 5 til 11 daga var útsetning í plasma, lifur og heila var töluvert hærri en í fullorðnum rottum eftir sambærilega skammta, í mg/kg. Eftir dag 23 eftir got var útsetningin sambærileg og hjá fullorðnum rottum. Aukin útsetning var líklega, a.m.k. að hluta til, vegna þess að ensím sem taka þátt í umbrotum lyfja eru óþroskuð í ungum dýrum. Ekki varð vart við meðferðartengdan dauða ungra rottna sem fengu 1.000 mg/kg skammta af darunaviri (einn skammtur) á degi 26 eftir got eða 500 mg/kg skammta (endurtekinn skammtur) frá degi 23 til 50 eftir got og útsetning og eiturvirkni voru sambærilegar og hjá fullorðnum rottum.

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

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

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

Darunavir var ekki stökkbreytandi og hafði ekki eiturvekandi áhrif á erfðæfni í samstæðu *in vitro* og *in vivo* rannsóknna, 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

#### Innra lag

Laktósaehýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Póvidón K30  
Krospóvidón  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Ytra lag

Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Filmuhúð (appelsínugul-I) samastendur af:  
Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Macrogol (E1521)  
Títantvíoxíð (E171)  
Talkúm (E553b)  
Sunset Yellow FCF Aluminum Lake (E110)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

30 mánuðir

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Pappaaskja sem inniheldur hvítt, ógegnsett háþéttni pólýetýlenglas með pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloka, innsiglið og með fylgiseðil.

Pakkningastærð: Eitt glas með 60 töflum.

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

Engin sérstök fyrirmæli.

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Medical Valley Invest AB  
Brädgårdsvägen 28  
236 32 Höllviken  
Svíþjóð

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/18/104/02

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. október 2018.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. desember 2023.

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

28. ágúst 2024.