

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Darunavir Medical Valley 800 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg af darunaviri (sem darunavirprópýlenglýkólat)

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 151,88 mg af laktósaeinhýdrati.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 111,1 mg af própýlenglýkóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Dökkrauð, sporöskjulaga tafla, auðkennd með „800“ á annarri hliðinni.

Stærð: Lengd 21,4±0,2 mm, breidd: 10,8±0,2 mm og þykkt: 8,0±0,4 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

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

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

- hafa ekki fengið áður andretróveirumeðferð (sjá kafla 4.2).
- hafa áður fengið andretróveirumeðferð, sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs) og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6$ /l. Þegar ákveðið er að hefja meðferð með darunaviri hjá þessum sjúklingum, sem áður hafa fengið andretróveirumeðferð, skal hafa próf á arfgerð til hliðsjónar við notkun Darunavir Medical Valley (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Milliverkanir darunavirs fara eftir því hvort ritonavir eða cobicistat er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf. Darunavir gæti því haft mismunandi frábendingar og ráðleggingar um samhliða lyfjanotkun eftir því hvort lyfið er örvað (boosted) með ritonaviri eða cobicistati (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Skammtar

Alltaf skal nota Darunavir Medical Valley til inntöku, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágskömmtum sem hafa 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 (SmPC) fyrir cobicistat eða ritonavir eftir því sem við á. Cobicistat er hvorki ætlað til notkunar tvisvar sinnum á dag né til notkunar hjá börnum yngri en 12 ára og sem vege minna en 40 kg.

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

Fullorðnir sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum

Ráðlagður skammtur er 800 mg einu sinni á sólarhring tekið ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring eða 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring með mat. Nota má Darunavir Medical Valley 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring.

Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirulyfjameðferð

Ráðlagðar skammtastærðir eru eftirfarandi:

- Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6$ /l (sjá kafla 4.1), má nota skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt cobicistati 150 mg einu sinni á sólarhring eða ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat. Nota má darunavir 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring.
- Hjá öllum öðrum sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð eða ef ekki er hægt að framkvæma próf á arfgerð er ráðlagður skammtur 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt 100 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring með mat. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Darunavir Medical Valley 600 mg töflur.

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

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

Ráðlagður skammtur er 800 mg einu sinni á sólarhring tekið ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring með mat eða 800 mg einu sinni á sólarhring tekið ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring með mat (hjá unglíngum 12 ára eða eldri). Nota má Darunavir Medical Valley 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt darunaviri hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.

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

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

Ráðlagðar skammtastærðir eru eftirfarandi:

- Hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð, sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6$ /l (sjá kafla 4.1), má nota skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat eða 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt cobicistati 150 mg einu sinni á sólarhring tekið með mat (hjá unglíngum 12 ára eða eldri). Nota má Darunavir Medical Valley 400 mg og 800 mg töflur til að uppfylla skammtinn 800 mg einu sinni á sólarhring. Skammtur cobicistats sem er notaður ásamt Darunavir Medical Valley hjá börnum yngri en 12 ára hefur ekki verið ákvarðaður.
- Hjá öllum öðrum sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð eða ef ekki er hægt að framkvæma próf á arfgerð er ráðlagður skammtur, sem lýst er í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Darunavir Medical Valley 600 mg töflur.

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

Ráðleggingar um hvernig bregðast skuli við þegar skammti hefur verið sleppt

Í þeim tilvikum sem ekki eru liðnar meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammt af Darunavir Medical Valley og/eða cobicistati eða ritonaviri sem taka á einu sinni á sólarhring, skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan darunavir- og cobicistat- eða

ritonavirskammt með fæðu eins fljótt og hægt er. Ef þetta uppgötvast ekki fyrir en liðnar eru meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammtinn, á sjúklingurinn að sleppa þeim skammti og fylgja síðan venjulegri skammtaáætlun.

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert lifrarstarfsemi

Darunavir umbrotar í lifur. Ekki eru ráðlagðar skammtabreytingar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), hins vegar skal gæta varúðar við notkun darunavir hjá þessum sjúklingum.

Ekki eru til lyfjahvarfafræðileg gögn fyrir sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Alvarlega skert lifrarstarfsemi gæti valdið aukinni útsetningu fyrir darunaviri og breyttu öryggi við notkun lyfsins. Því má ekki nota darunavir handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (ChildPugh flokkur C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum darunavirs/ritonavirs handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Cobicistat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru í nýrnaskilun og því er ekki hægt að gefa ráðleggingar um notkun darunavirs/cobicistats fyrir þessa sjúklinga.

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

Upplýsingar um cobicistat má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

Börn

Ekki má nota Darunavir Medical Valley hjá börnum

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

Darunavir Medical Valley 400 og 800 mg henta ekki fyrir þennan sjúklingahóp. Önnur lyfjaform eru fáanleg,

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).

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

Lyfjagjöf

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka Darunavir Medical Valley, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágskömmtum, 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.

Notkun hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

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

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

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

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

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

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

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin,
- astemizol, terfenadin
- colchicin þegar það er notað hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.5)
- ergotafleiður (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metýlrgonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, 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).
- dabigatran, ticagrelor (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þrátt fyrir að sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

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

Alltaf skal gefa Darunavir Medical Valley 800 mg til inntöku, ásamt cobicistati eða ritonaviri í lágskömmtum til að örva lyfjahvörf, og í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.2). Því verður að fara yfir samantekt á eiginleikum cobicistats eða ritonavirs eftir því sem við á, áður en meðferð með darunaviri hefst.

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

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

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

Darunavir Medical Valley 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 ≥ 100.000 eintök/ml eða CD4+ frumufjölda < 100 frumur $\times 10^6$ /l (sjá kafla 4.2). Samhliðameðferð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð annarri en ≥ 2 nukleósíð-bakritahemlum (NRTIs) hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar (clades) en B (sjá kafla 5.1).

Börn

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

Meðgangna

Darunavir Medical Valley/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).

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

Aldraðir

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

Alvarleg húðviðbrögð

Á meðan klíníská darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá alvarlegum húðviðbrögðum sem getur fylgt hiti og/eða hækkun transamínasa hjá 0,4% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum ($< 0,1\%$) hefur verið greint frá DRESS (lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) og StevensJohnson heilkenni og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eitrunardrepsli 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 eósínafíklafjöld.

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

Darunavir inniheldur súlfonamíðhóp. Gæta skal varúðar við notkun Darunavir 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 klíníska darunavir/ritonavir þróunarátætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með darunaviri/ritonaviri. Sjúklingar með undirliggjandi vanstarfsemi lifrar, m.a. langvinna virka lifrabólgu B eða C, eru í aukinni hættu á að truflun verði á lifrarstarfsemi, m.a. á verulegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum á lifur. Þegar sjúklingur er 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 Darunavir Medical Valley í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágskömmtum 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 transamínösöm áður en meðferð hefst, sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar með Darunavir Medical Valley í samsetningu með cobicistati eða ritonaviri í lágskömmtum.

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

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi

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

Skert nýrnastarfsemi

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

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

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

Sjúklingar með dreyrasýki

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

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við andretróveirulyfja-meðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til 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 andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Markverð dæmi eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum 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.

Lyf sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf og samhliða lyfjagjöf

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

- Darunavir sem er örvað með cobicistati er næmara fyrir CYP3A virkjun: því má ekki nota darunavir/cobicistat samhliða öflugum CYP3A virkjum (sjá kafla 4.3) og ekki er mælt með samhliðanotkun vægra eða meðalöflugra CYP3A virkja (sjá kafla 4.5). Ekki má nota darunavir/ritonavir og darunavir/cobicistat samhliða öflugum CYP3A virkjum eins og lopinaviri/ritonaviri, rifampicini og náttúruvörum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5).
- Ólíkt ritonaviri hefur cobicistat ekki virkjandi áhrif á ensím og flutningsprótein (sjá kafla 4.5). Ef lyfinu, sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf, er skipt úr ritonaviri í cobicistat þarf að sýna aðgát fyrstu tvær vikur meðferðar með darunaviri/cobicistati, sérstaklega ef skammtar lyfja sem eru

notuð samhliða hafa verið títraðir eða stilltir af þegar ritonavir var notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf. Í þeim tilfellum getur verið nauðsynlegt að draga úr skammti lyfsins sem er notað samhliða.

Efavirenz samhliða örvuðu Darunavir Medical Valley 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 samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Darunavir Medical Valley 600 mg töflur (sjá kafla 4.5).

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

Darunavir Medical Valley 400 mg töflur innihalda Sunset Yellow FCF Aluminum Lake (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Darunavir Medical Valley 800 mg töflur innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Darunavir Medical Valley 800 mg töflur innihalda própýlenglýkól.

Darunavir Medical Valley 800 mg töflur innihalda 111,1 mg própýlenglýkól 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

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

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

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

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

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

Darunavir og cobicistat eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A, því getur samhliðanotkun CYP3A virkja dregið úr meðferðarþéttni darunavirs í plasma. Darunavir sem er örvað með cobicistati er næmara fyrir CYP3A virkjun en darunavir sem er örvað með ritonaviri: ekki má nota darunavir/cobicistat samhliða lyfjum sem eru öflugir CYP3A virkjar (t.d. jóhannesarjurt, rifampicin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin) (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samhliðanotkun darunavirs/cobicistats með vægum eða meðalöflugum CYP3A virkjum (t.d. efavirenz, etravirin, nevirapin, fluticason og bosentan) (sjá milliverkanatöflu hér á eftir).

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

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

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

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

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

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

Klínísk rannsókn þar sem notuð var blanda af lyfjum sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 sýndi fram á 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 með ritonaviri og lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2D6 (svo sem flecainid, propafenon, metoprolol) getur leitt til aukinnar þéttni þessara lyfja í plasma, sem gæti aukið eða framlengt lyfhrif þeirra og aukaverkanir. Samhliða notkun darunavirs og ritonavirs með lyfjum sem eru einkum umbrotin fyrir tilstilli CYP2C9 (svo sem warfarin) og CYP2C19 (svo sem metadon) getur leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir þessum lyfjum, sem getur dregið úr eða stýtt lyfhrif þeirra.

Þrátt fyrir að áhrif á CYP2C8 hafi einungis verið rannsökuð *in vitro*, getur 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 geta orðið fyrir áhrifum af darunaviri sem er örvað með cobicistati

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

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

Milliverkanatafla

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

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

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

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

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

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

MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM		
Lyf flokkuð eftir meðferðarsviði	Milliverkun Miðhlutfallatölubreyting (%)	Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum
HIV-ANDRETRÓVEIRULYF		
<i>Hemlar á flutning við samþættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C _{24h} \downarrow 38% dolutegravir C _{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Notaður var samanburður á niðurstöðum rannsókna á lyfjahvarfagögnum sem áður höfðu sést (historical pharmacokinetic data)	Nota má örvað darunavir og dolutegravir án þess að breyta skömmtum.
Raltegravir	Sumar klínískar rannsóknir benda til þess að raltegravir geti valdið 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 örvað darunavir og raltegravir án þess að breyta skömmtum.
Núkleósíðbakritahemlar (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einu sinni á sólarhring	didanosin AUC \downarrow 9% didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C _{min} \leftrightarrow darunavir C _{max} \leftrightarrow	Notkun örvaðs darunavirs og didanosins er möguleg án þess að aðlaga þurfi skammtinn. Gefa skal didanosin á fastandi maga og þess vegna skal gefa það 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir gjöf örvaðs darunavirs með mat.
Tenofovir disoproxil 245 mg einu sinni á sólarhring	tenofovir AUC \uparrow 22% tenofovir C _{min} \uparrow 37% tenofovir C _{max} \uparrow 24% #darunavir AUC \uparrow 21% #darunavir C _{min} \uparrow 24% #darunavir C _{max} \uparrow 16% (\uparrow tenofovir vegna áhrifa á MDR-1 flutning í nýrnapiplum)	Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi eigi við þegar örvað darunavir er notað samhliða tenofoviri, einkum þegar um er að ræða sjúklinga með undirliggjandi útbreiddan (systemic) sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eitruverkanir á nýru. Darunavir, gefið ásamt cobicistati,

		dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta tenofovirs disoproxil.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Ráðlagður skammtur af emtricitabin/tenofovir alafenamidi er 200/10 mg einu sinni á sólarhring þegar það er notað ásamt örvuðu Darunavir Medical Valley.
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 örvaðs darunavirs.	Gefa má örvað darunavir samhliða þessum NRTI-lyfjum án þess að breyta skömmtum. Darunavir, gefið ásamt cobicistati, dregur úr kreatínínúthreinsun. Sjá kafla 4.4 ef kreatínínúthreinsun er notuð til að aðlaga skammta emtricitabins eða lamivudins.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz vegna CYP3A hömlunar) (↓ darunavir vegna CYP3A virkjunar)	Vera má að viðhafa þurfi klínískt eftirlit með eiturverkunum á miðtaugakerfi í tengslum við aukna útsetningu fyrir efavirensi, þegar darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, 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). Ekki er mælt með samhliðanotkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).
Etravirin 100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og etravirini 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring , án þess að breyta skömmtum. Ekki er mælt með samhliðanotkun með darunavir ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).

<p>Nevirapin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring</p>	<p>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)</p>	<p>Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og nevirapini, án þess að breyta skömmtum.</p> <p>Ekki er mælt með samhliðanotkun með darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Rilpivirin 150 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C_{min} ↑ 178% rilpivirin C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Gefa má örvað darunavir og rilpivirin, án þess að breyta skömmtum.</p>

Próteasahemlar - án samhliða viðbótargjafar ritonavirs í lágskömmtum[†]		
Atazanavir 300 mg einu sinni á sólarhring	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: samanburður á atazanaviri/ ritonaviri 300/100 mg einu sinni á sólarhring og atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring samhliða darunaviri/ritonaviri 400/100 mg á tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg á tvisvar sinnum á sólarhring samhliða atazanaviri 300 mg einu sinni á sólarhring.</p>	<p>Gefa má darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, og atazanaviri, án þess að breyta skömmtum.</p> <p>Ekki á að nota darunavir ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahlvörf með samhliðanotkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5).</p>
Indinavir 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: samanburður á indinaviri/ritonaviri 800/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og indinaviri/darunaviri/ritonaviri 800/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða indinaviri 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring.</p>	<p>Við samhliðanotkun með darunaviri, ásamt ritonaviri í lág- skömmtum, má vera að minnka þurfi skammt indinavirs úr 800 mg tvisvar sinnum á sólarhring í 600 mg tvisvar sinnum á sólarhring, ef sjúklingurinn þolir ekki stærri skammtinn.</p> <p>Ekki á að nota darunavir ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahlvörf með samhliðanotkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5)</p>
Saquinavir 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: samanburður á saquinaviri/ritonaviri 1.000/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og saquinaviri/darunaviri/ritonaviri 1.000/400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Darunavir: samanburður á darunaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og darunaviri/ritonaviri 400/100 mg samhliða saquinaviri 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring.</p>	<p>Ekki er mælt með samhliðanotkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, með saquinaviri.</p> <p>Ekki á að nota darunavir ásamt cobicistati samhliða öðrum andretróveirulyfjum sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahlvörf með samhliðanotkun CYP3A4 hemils (sjá kafla 4.5).</p>

Próteasahemlar - ásamt samhliðagjöf ritonavirs í lágskömmtum[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] byggir á gildum sem ekki eru aðlöguð skömmtum	Vegna þess að útsetning (AUC) fyrir darunaviri minnkar um 40% hafa hæfilegir skammtar af samsetningunni ekki verið ákvarðaðir. Þess vegna má ekki nota örvað darunavir samhliða samsetningu lyfjanna lopinavir/ritonavir (sjá kafla 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg tvisvar sinnum á sólarhring		
CCR5 BLOKKAR		
Maraviroc 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% darunavir, ritonavirþéttni var sambærileg við það sem áður hafði sést (historical data)	Skammtur maraviroc skal vera 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða örvuðu darunaviri
α₁-ADRENOVITAKA BLOKKAR		
Alfuzosin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að darunavir auki plasmabéttni alfuzosin. (CYP3A hömlun)	Ekki má nota örvað darunavir og alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3).
SVÆFINGALYF		
Alfentanil	Ekki rannsakað. Umbrot alfentanils verða fyrir tilstilli CYP3A og örvað darunavir gæti því hamlað þeim.	Samhliðanotkun með örvuðu darunaviri getur leitt til þess að minnka þarf skammta alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarþælingu
LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Disopyramid Flecainid Lidocain (til altækrar notkunar) Mexiletin Propafenon	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með meðferðarþéttni, ef hægt er, fyrir þessi lyf við hjartsláttartruflunum við samhliðanotkun með örvuðu darunaviri.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Quinidin Ranolazin		Ekki má nota örvað darunavir samhliða amiodaroni, bepridili, dronedaroni, ivabradin, quinidini og ranolazini (sjá kafla 4.3).

Digoxin 0,4 mg stakur skammtur	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin vegna líklegar hömlunar á P-gp)	Vegna þess hve þröngt skammtabil digoxins er, er mælt með að í upphafi sé gefinn minnsti mögulegur skammtur digoxins, ef digoxin er gefið sjúklingum sem eru í meðferð með örvuðu darunaviri. Auka skal skammt digoxins gætilega til að ná fram tilætluðum klínískum áhrifum, samtímis því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.
SÝKLALYF		
Clarithromycin 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C _{min} ↑ 174% clarithromycin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Þéttni umbrotsefnisins 14-OH claritromycins var ekki mælanleg við samhliða gjöf darunavir/ritonavirs. (↑ claritromycin vegna CYP3A hömlunar og hugsanlegrar P-gp hömlunar)	Gæta skal varúðar þegar claritromycin er gefið samhliða örvuðu darunaviri. Fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi skal skoða ráðlagða skammta í samantekt á eiginleikum claritromycins.
SEGAVERNARLYF / BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs darunavirs og þessara segavarnarlyfja auki þéttni segavarnarlyfsins, sem getur leitt til aukinnar blæðingarhættu.. (CYP3A og/eða P-gp hömlun).	Ekki er mælt með notkun örvaðs darunavirs með þessum segavarnarlyfjum.
Dabigatran Ticagrelor Clopidogrel	Ekki rannsakað. Samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley getur leitt til verulega aukinnar útsetningar fyrir dabigatrani eða ticagrelori. 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.	Ekki má nota örvað Darunavir Medical Valley samhliða dabigatrani eða 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).
Warfarin	Ekki rannsakað. Vera má að þéttni warfarins breytist við samhliðanotkun með örvuðu darunaviri.	Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða örvuðu darunaviri.

FLOGAVEIKILYF		
Phenobarbital Phenytoin	Ekki rannsakað. Búist er við að fenobarbital og fenytoin minnki plasmabéttni darunavirs og lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf þess. (virkjun á CYP450 ensímum)	Ekki á að nota darunavir, ásamt ritonaviri í lág skömmtum, samhliða þessum lyfjum. Ekki má nota þessi lyf samhliða darunaviri/ cobicistati (sjá kafla 4.3).
Carbamazepin 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring	carbamazepin AUC ↑ 45% carbamazepin C _{min} ↑ 54% carbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ekki eru ráðlagðar 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 fáist. Byggt á niðurstöðunum gæti þurft að minnka skammta carbamazepins um 25-50% þegar gefið samhliða darunaviri/ritonaviri. Ekki má nota carbamazepin samhliða darunaviri ásamt cobicistati (sjá kafla 4.3).
Clonazepam	Ekki rannsakað. Vera má að samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley og clonazepams auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley með clonazepami.
GEÐDEYFÐARLYF		
Paroxetin 20 mg einu sinni á sólarhring Sertralin 50 mg einu sinni á sólarhring	paroxetin AUC ↓ 39% paroxetin C _{min} ↓ 37% paroxetin C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ sertralin AUC ↓ 49% sertralin C _{min} ↓ 49% sertralin C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔ Öfugt við þessi gögn um darunavir/ritonavir getur darunavir/ cobicistat aukið plasmabéttni þessara þunglyndislyfja (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun).	Ef þunglyndislyf eru gefin samhliða örvuðu darunaviri er ráðlagt að stilla skammta þunglyndislyfsins miðað 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 örvuðu darunaviri, með tilliti til svörunar við þunglyndislyfjum.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samhliðanotkun örvaðs darunavirs og þessara þunglyndislyfja getur aukið þéttni þunglyndislyfjanna (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs darunavir og þessara geðdeyfðarlyfja hugsanlega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.

SYKURSÝKISLYF		
Metformin	Ekki rannsakað. Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að darunavir auki plasmabéttni metformins. (MATE1 hömlun)	Náið eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta metformins er ráðlagt hjá sjúklingum sem nota darunavir ásamt cobicistati. (á ekki við um darunavir sem er notað samhliða ritonaviri)
ÓGLEÐISTILLANDI LYF		
Domperidon	Ekki rannsakað.	Ekki má nota domperidon samhliða örvuðu Darunavir Medical Valley.
SVEPPALYF		
Voriconazol	Ekki rannsakað. Ritonavir getur minnkað plasmabéttni voriconazols. (virkjun á CYP450 ensínum) Béttni voriconazols getur aukist eða minnkað þegar það er gefið samhliða darunaviri ásamt cobicistati (hömlun á CYP450 ensínum)	Ekki á að nota voriconazol samhliða örvuðu darunaviri nema mat á hlutfalli ávinnings/áhættu réttlæti notkun voriconazols.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Ekki rannsakað. Örvað Darunavir Medical Valley getur aukið plasmabéttni sveppalyfja og posaconazol, isavuconazol, itraconazol eða fluconazol geta aukið béttni darunavirs. (CYP3A og/eða P-pg hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti. Þegar samhliðagjafar er þörf skal sólarhringsskammtur af itraconazoli ekki vera stærri en 200 mg.
Clotrimazol	Ekki rannsakað. Samhliða altæk notkun clotrimazols og örvaðs Darunavir Medical Valley getur aukið plasmabéttni darunavirs og/eða clotrimazols. darunavir AUC _{24klst.} ↑ 33% (byggt á lyfjahvarfalíkani þýðis)	
LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT		
Colchicin	Ekki rannsakað. Samhliðanotkun colchicins og örvaðs darunavirs getur aukið útsetningu fyrir colchicini. (CYP3A og/eða P-glykóprótein 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 örvuðu darunaviri. Ekki má gefa sjúklingum með skerta nýrna eða lifrarstarfsemi colchicin samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3).
MALARÍULYF		
Artemeter/Lumefantrin 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% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Nota má örvað darunavir og artemeter/lumefantrin samhliða án skammta aðlögunar, hins vegar skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantrini.
LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM		

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

		örvaðs darunavirs.
SEFANDI LYF/GEÐROFSLYF		
Quetiapín	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni þessa geðrofslyfs. (CYP3A hömlun)	Ekki má nota örvað darunavir samhliða quetiapíni vegna þess að það getur aukið eiturverkanir tengdar quetiapíni. Aukin þéttni quetiapíns getur leitt til dás (sjá kafla 4.3).
Perphenazín Risperidon Thioridazín	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni þessara geðrofslyfja. (CYP3A, CYP2D6 hömlun og/eða P-gp)	Vera má að minnka þurfi skammta þessara lyfja ef þau eru gefin samhliða örvaðu darunaviri.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Ekki má nota örvað darunavir samhliða lurasidoni, pimozidi eða sertindoli (sjá kafla 4.3).
BETA-BLOKKAR		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ekki rannsakað. Búist er við að örvað darunavir auki plasmabéttni þessara beta-blokka. (CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliðanotkun örvaðs darunavir og beta-blokka. Íhuga skal að minnka skammta beta-blokkans.
KALSIÚMGANGALOKAR		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nicardipín Nifedipín Verapamíl	Ekki rannsakað. Gera má ráð fyrir að örvað darunavir hækki plasmabéttni kalsíumgangaloka. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðarverkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða örvaðu darunaviri.
BARKSTERAR		
Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	Fluticason: í klínískri rannsókn þar sem ritonavir 100 mg hylki voru gefin heilbrigðum einstaklingum tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 míkrog 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 altækum (systemic) barksteraáhrifum, þar með talið Cushingsheilkenni og bælingu á nýrnahettum, hjá sjúklingum sem fá ritonavir og fluticason til innöndunar eða í nef. Áhrif mikillar altækrar útsetningar fyrir fluticasoni á plasmabéttni ritonavirs eru óþekkt. Aðrir barksterar: milliverkanir hafa ekki verið rannsakaðar. Plasmabéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða örvaðu darunaviri, sem leiðir til lækkunar á sermisþéttni kortisóls.	Samhliða notkun örvaðs darunavirs og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættuna á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu. Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbrotna 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 (systemic) verkunar samhliða örvaðu darunaviri

ENDOTHELINVIÐTAKABLOKKAR		
Bosentan	Ekki rannsakað. Samhliðanotkun bosentans og örvaðs darunavirs getur aukið plasmabéttni bosentans. Búast má við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf þess. (CYP3A virkjun)	Fylgjast skal með hversu vel sjúklingurinn þolir bosentan við gjöf samhliða darunaviri, ásamt ritonaviri í lágskömmtum. Samhliðanotkun darunavirs ásamt cobicistati og bosentani er ekki ráðlögð.
ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)		
NS3-4A próteasahemlar		
Elbasvir/grazoprevir	Örvað darunavir getur aukið útsetninguna fyrir grazopreviri. (CYP3A og OATP1B hömlun)	Ekki má nota örvað darunavir samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3)
Glecaprevir/pibrentasvir	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað Darunavir 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.
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St. John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Ekki rannsakað. Búist er við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs eða lyfjanna sem hafa jákvæð áhrif á lyfjahlvörf þess. (CYP450 virkjun).	Ekki má nota örvað darunavir, samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessuruna, St John's wort <i>Hypericum perforatum</i>) (sjá kafla 4.3). Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að útsetning fyrir darunaviri (og einnig fyrir ritonaviri) aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Virkjandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
HMG CO-A REDUCTASAHEMLAR		
Lovastatin Simvastatin	Ekki rannsakað. Búist er við því að plasmabéttni lovastatins og simvastatins hækki umtalsvert þegar þau eru notuð samhliða örvuðu darunaviri. (CYP3A hömlun)	Hækkuð plasmabéttni lovastatins og simvastatins getur valdið vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Því má ekki nota örvað darunavir samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).
Atorvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	atorvastatin AUC ↑ 3-4 falt atorvastatin C _{min} ↑ ≈5.5-10 falt atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 falt #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω með darunavir/cobicistati 800/150 mg	Þegar nota þarf atorvastatin samhliða örvuðu darunaviri er mælt með því að hefja meðferðina með 10 mg skammti af atorvastatini einu sinni á sólarhring. Auka má skammt atorvastatins smám saman, í samræmi við klíniska svörun.
Pravastatin 40 mg stakur skammtur	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] allt að 5-föld aukning sást hjá litlum undirhópi	Þegar nota þarf pravastatin og örvað darunavir er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulegum skammti pravastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst,

		samhliða því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
Rosuvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% samkvæmt birtum niðurstöðum með darunaviri/ritonaviri rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] §með darunaviri/cobicistati 800/150 mg	Þegar nota þarf rosuvastatin og örvað darunavir er mælt með að hefja meðferðina með minnsta mögulegum skammti rosuvastatins og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst, samhliða því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins
ÖNNUR BLÓÐFITULÆKKANDI LYF		
Lomitapid	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að örvað Darunavir Medical Valley auki útsetningu fyrir lomitapidi við samhliðagjöf. (CYP3A hömlun)	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3).
H₂-VIÐTAKABLOKKAR		
Ranitidin 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Nota má örvað darunavir samhliða H ₂ -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.
ÓNÆMISBÆLANDI LYF		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ekki rannsakað. Útsetning fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum eykst við samhliðanotkun með örvuðu darunaviri. (CYP3A hömlun)	Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins. Ekki er mælt með samhliðanotkun everolimus og örvaðs darunavirs.
BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF		
Salmeterol	Ekki rannsakað. Samhliðanotkun salmeterols og örvaðs darunavirs getur aukið plasmáþéttni salmeterols.	Ekki er mælt með notkun salmeterols samhliða örvuðu darunaviri. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtakti.
VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANABINDINGU ÓPÍÓÍÐA		
Metadon einstaklingsbundinn skammtur frá 55 mg til 150 mg einu sinni á sólarhring	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% Darunavir/cobicistat getur aftur á móti aukið plasmáþéttni metadons (sjá SmPC fyrir cobicistat).	Ekki er þörf á að stilla skammt metadons af þegar samhliðanotkun með örvuðu darunaviri hefst. Hins vegar gæti verið þörf á að aðlaga skammtinn af metadoni þegar lyfin eru gefin samhliða í lengri tíma. Því er mælt með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að stilla viðhaldsmeðferð af hjá sumum sjúklingum
Buprenorphin/naloxon 8/2 mg–16/4 mg einu sinni á sólarhring	buprenorphin AUC ↓ 11% buprenorphin C _{min} ↔ buprenorphin C _{max} ↓ 8% norbuprenorphin AUC ↑ 46% norbuprenorphin C _{min} ↑ 71% norbuprenorphin C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} ND	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 örvuðu darunaviri en mælt er með nánú klínísku

	naloxon $C_{max} \leftrightarrow$	eftirliti m.t.t. einkenna óþíóðeirunar.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Byggt á fræðilegum athugunum getur örvað Darunavir Medical Valley aukið plasmabættni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun örvaðs Darunavir Medical Valley og þessara verkjalyfja.
GETNAÐARVARNARLYF SEM INNIHALDA ESTROGEN		
Drospirenon Etinylestradiol (3 mg/0,02 mg einu sinni á sólarhring)	drospirenon AUC ↑ 58% [€] drospirenon C_{min} ND [€] drospirenon C_{max} ↑ 15% [€] etinylestradiol AUC ↓ 30% [€] etinylestradiol C_{min} ND [€] etinylestradiol C_{max} ↓ 14% [€] [€] með darunaviri/cobicistati	Þegar Darunavir Medical Valley er gefið samhliða lyfjum sem innihalda drospirenon, er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
Ethinylestradiol Norethindron 35 míkrog/1 mg einu sinni á sólarhring	ethinylestradiol AUC ↓ 44% ethinylestradiol C_{min} ↓ 62% ethinylestradiol C_{max} ↓ 32% norethindron AUC ↓ 14% norethindron C_{min} ↓ 30% norethindron $C_{max} \leftrightarrow$ ^β með darunaviri/ritonaviri	Mælt er með annarri eða viðbótargetnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf, sem grundvallast á estrogeni, eru notuð samhliða örvuðu darunaviri. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts
ÓÞÍÓÐA-BLOKKI		
Naloxegol	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað Darunavir Medical Valley samhliða naloxegoli.
FOSFÓDÍESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR		
Til meðhöndlunar á rístruflunum Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Í milliverkanarannsókn [#] kom fram sambærileg altæk (systemic) útsetning fyrir sildenafili eftir inntöku staks 100 mg skammts af sildenafili og eftir inntöku staks 25 mg skammts af sildenafili samhliða darunavir, ásamt ritonaviri í lágskömmtum.	Ekki má nota avanafil samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3). Gæta skal varúðar við samhliðanotkun annarra PDE-5 hemla, til meðhöndlunar á rístruflunum, samhliða örvuðu darunaviri. Ef við á að nota örvað darunavir samhliða sildenafili, vardenafili eða tadalafil, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafils sem ekki er stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða staks skammts af tadalafil sem ekki er stærri en 10 mg á 72 klst.

Til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi Sildenafil Tadalafil	Ekki rannsakað. Samhliðanotkun sildenafil eða tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, og örvaðs darunavirs getur aukið plasmabéttni sildenafil eða tadalafil. CYP3A hömlun)	Ekki hefur verið sýnt fram á öruggan og virkan skammt af sildenafili, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi samhliða örvuðu darunaviri. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum tengdum sildenafili (þ.m.t. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi ris og yfirlid). Þess vegna má ekki nota sildenafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu darunaviri (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota tadalafil, til meðhöndlunar á lungnaslagæðaháþrýstingi, samhliða örvuðu darunaviri.
PRÓTÓNUPUMPUHEMLAR		
Omeprazol 20 mg einu sinni á sólarhring	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Nota má örvað darunavir samhliða prótónupumpuhemlum, án þess að breyta þurfi skömmtum.
RÓANDI LYF/SVEFNLYF		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (gefið með inndælingu) Zoldipem Midazolam (til inntöku) Triazolam	Ekki rannsakað. Róandi lyf/svefnlyf umbrotna mikið fyrir tilstilli CYP3A. Samhliðanotkun með örvuðu darunaviri getur haft í för með sér mikið aukna þéttni þessara lyfja. Ef midazolam, gefið með inndælingu, er notað samhliða örvuðu darunaviri getur það haft í för með sér mikið aukna þéttni þessa benzodiazepins. Upplýsingar um samhliðanotkun midazolams sem gefið er með inndælingu og annarra proteasahemla benda til þess að plasmabéttni midazolams geti hugsanlega aukist 3-4 falt.	Mælt er með klínísku eftirliti við notkun örvaðs darunavirs samhliða þessum róandi lyfjum/svefnlyfjum og íhuga skal að minnka skammta róandi lyfjanna/svefnlyfjanna. Ef midazolam sem gefið er með inndælingu er notað samhliða örvuðu darunaviri skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náð klínískt eftirlit og videigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira en einn skammtur af midazolami. Ekki má nota örvað darunavir samhliða triazolami eða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3).
MEÐFERÐ VIÐ BRÁÐU SÁÐLÁTI		
Dapoxetin	Ekki rannsakað.	Ekki má nota örvað Darunavir Medical Valley samhliða dapoxetini.
ÞVAGFÆRALYF		
Fesoterodin Solifenacin	Ekki rannsakað.	Gæta skal varúðar við notkun. Fylgjast skal með aukaverkunum af völdum fesoterodins eða solifenacins og nauðsynlegt getur verið að draga úr skammti

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

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

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

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

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort darunavir skilst út í brjóstamjólki. Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á að darunavir skilst út í mjólk og við stóra skammta (1.000 mg/kg/sólarhring) komu fram eiturverkanir. Vegna þess að að bæði er möguleiki á HIV-smiti og aukaverkunum hjá ungbörnum á brjósti, skal ráðleggja mæðrum að gefa ekki brjóst undir neinum kringumstæðum séu þær í meðferð með darunaviri.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Darunavir ásamt cobicistati eða ritonaviri hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá sundli hjá sumum sjúklingum í meðferð með darunaviri, ásamt cobicistati eða ritonaviri í 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 darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fundu 51,3% sjúklinga fyrir a.m.k. einni aukaverkun. Heildarmeðallengd meðferðar þátttakenda var 95,3 vikur. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínískum rannsóknnum og eftir markaðssetningu (spontaneous reports) eru niðurgangur, ógleði, útbrot, höfuðverkur og uppköst. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru bráð nýrnabilun, hjartadrep, heilkenni endurvirkjunnar ónæmis, blóðflagnafæð, beindrep, niðurgangur, lifrabólga og hækkaður líkamshiti.

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

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

Upplýsingar um cobicistat má finna í samantekt á eiginleikum cobicistats.

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>Innkirtlar</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, lækkun háþéttunifitupróteina, aukin matarlyst, ofþorsti, hækkun á laktatdehýdrogenasa í blóði
<i>Geðræn vandamál</i>	
algengar	svefnleysi
sjaldgæfar	þunglyndi, vistarfirring, kvíði, svefntruflanir, óeðlilegir draumar, martraðir, minnkuð kynhvöt
mjög sjaldgæfar	ruglástand, skapsveiflur, eirðarleysi

<i>Taugakerfi</i>	
algengar	höfuðverkur, úttaugakvilli, sundl
sjaldgæfar	svefnhöfgi, náladofi, skert snertiskyn (hypoesthesia), truflað bragðskyn, athyglisruflanir, skert minni, svefndrungi
mjög sjaldgæfar	yfirlið, krampar, bragðleysi, truflun á sveiflum í svefnfasa
<i>Augu</i>	
sjaldgæfar	aukin blóðsókn í augnslímhúð, augnþurrkur
mjög sjaldgæfar	sjóntruflanir
<i>Eyru og vöfundarhús</i>	
sjaldgæfar	svimi
<i>Hjarta</i>	
sjaldgæfar	hjartadrep, hjartaöng, lenging QT-bili á hjartalínuriti, hraðtaktur
mjög sjaldgæfar	brátt hjartadrep, hægsláttur (sinus bradycardia), hjartsláttarónot
<i>Æðar</i>	
sjaldgæfar	háprýstingur, 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 amylasa 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 alanin-aminotransferasa
sjaldgæfar	lifrabólga, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), fitulifur, lifrarstækkun, hækkun transamínasa, hækkun aspartat-aminotransferasa, hækkun gallrauða í blóði, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun gammaglutamyltransferasa
<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, regnbogaroðapöt (erythema multiforme), húðbólga, flösuþúðbólga, húðvefjarskemmd, húðþurrkur
not known	eitrunardreplos húðþekju, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum
<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, nýrnasteinar, blóðkreatínínhækkun, prótein í þvagi, gallrauði í þvagi, þvaglátstregða, ósjálfráð þvaglát að nóttu, óeðlilega tíð þvaglát
mjög sjaldgæfar	minnkuð kreatínínúthreinsun í nýrum
<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, búgur á útlimum, lasleiki, hitatilfinning, viðkvæmni, verkur
mjög sjaldgæfar	kuldahrollur, óeðlilegar tilfinningar, vefþurrkur

Aukaverkanir með darunaviri/cobicistati hjá fullorðnum sjúklingum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun
Tíðniflokkun	
<i>Ónæmiskerfi</i>	
algengar	(lyfja) ofnæmi
sjaldgæfar	heilkenni endurvirkjunar ónæmis
<i>Efnaskipti og næring</i>	
algengar	lystarleysi, sykursýki, blóðkólesterólhækkun, blóðþríglyseríðahækkun, blóðfituhækkun
<i>Geðræn vandamál</i>	
algengar	Óeðlilegir draumar
<i>Taugakerfi</i>	
mjög algengar	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri</i>	

mjög algengar	niðurgangur, ógleði
algengar	uppköst, kviðverkir, uppþemba, meltingartruflun, vindgangur, hækkuð gildi ensíma í brisi
sjaldgæfar	bráð brisbólga
<i>Lifur og gall</i>	
algengar	hækkuð gildi lifrarensíma
sjaldgæfar	lifrabólga*, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis)*
<i>Húð og undirhúð</i>	
mjög algengar	útbrot (þ.m.t. bletta-, dröfnuörðu-, örðu- og roðapotsútbrot, kláðaútbrot, útbreidd útbrot og ofnæmishúðbólga)
algengar	ofnæmisjúgur, kláði, ofsakláði
mjög sjaldgæfar	lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum*, Stevens-Johnson heilkenni*
tíðni ekki þekkt	eitrunardreplos húðþekju*, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum*
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>	
algengar	Vöðvaþrautir
sjaldgæfar	beindrep*
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum*
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
algengar	þreyta
sjaldgæfar	þróttleysi
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
algengar	blóðkreatínínþækkun

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Útbrot

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

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð komu útbrot, óháð orsök, oftast fram við meðferð sem innihélt darunavir/ritonavir + raltegravir samanbrotið við meðferðir sem innihéldu darunavir/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án darunavir/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/ritonavir + raltegravir, 4,2 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir/ritonavir án raltegravirs og 3,8 á hver 100 sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavir/ritonavir og tíðni lyfjatengdra útbrot var 2,4 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir/ritonavir + raltegravir, 1,1 á hver 100 sjúklingaár fyrir darunavir/ritonavir án raltegravirs og 2,3 á hver 100

sjúklingaár fyrir raltegravir án darunavirs/ritonavir. 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 retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Vandamál í stoðkerfi

Greint hefur verið frá auknu CPK, vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun próteasahemla, einkum í samsetningum með núkelósíð-bakritahemlum.

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

Heilkenni endurvirkjunar ónæmis

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsnæmissjúkdóma (eins og Graves-sjúkdóm og sjálfsofnæmis 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 darunavirs með ritonaviri hjá börnum er byggt á greiningu gagna um öryggi, eftir 48 vikur, úr þremur fasa II rannsóknum. Eftirfarandi sjúklingahópar voru metnir (sjá kafla 5.1):

- 80 börn með HIV-1 sýkingu, sem höfðu áður fengið 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.

Öryggi darunavirs ásamt cobicistati hjá börnum var metið hjá unglingum 12 ára til yngri en 18 ára sem vógu minnst 40 kg í klínísku rannsókninni GS-US-216-0128 (sem höfðu áður fengið meðferð, veirufræðilega bældir, N=7). Mat á öryggi unglunga í þessari rannsókn greindi ekki frekari tilefni til að hafa áhyggjur samanborið við þekktar upplýsingar um öryggi við notkun darunavirs og cobicistats hjá fullorðnum.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

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

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar (systemic) verkunar, próteasahemlar, ATC flokkur: J05AE10.

Verkunarháttur

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

Veirueyðandi verkun *in vitro*

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

Þessi EC_{50} gildi eru vel undir þéttibilinu 87 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 þéttni darunavirs fór yfir 400 nM. Veirur sem valdar voru við þessi skilyrði og sýndu minnkað næmi fyrir darunaviri (á bilinu: 23-50 falt) innihéldu 2 til 4 amínósýruútskiptingar (substitutions) í próteasageninu. Ekki var hægt að skýra minnkað næmi veira fyrir darunaviri í valrannsókninni með þessum próteasastökkbreytingum.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum um sjúklinga sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð (*TITAN* rannsókninni og heildargreiningu (pooled analyses) niðurstaðna úr *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2 rannsóknunum) sýndu að veirusvörun við darunaviri, 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 tipranaviri í upphafi voru í langflestum tilvikum enn næmar fyrir tipranaviri eftir meðferðarlök.

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

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

	ARTEMIS vika 192	ODIN vika 48		TITAN vika 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring N=298
Heildarfjöldi með veirufraðilegan meðferðarbrest ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Þátttakendur með veiruaukningu á ný	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Þátttakendur sem meðferðin verkaði aldrei á	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Fjöldi sjúklinga með veirufraðilegan meðferðarbrest og paraðar upphafs/endapunkts arfgerðir, með stökkbreytingar ^b 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 veirufraðilegan meðferðarbrest og paraðar upphafs/endapunkts svipgerðir, sem sýna minnkað næmi fyrir próteasahemlum við endapunkt samanborið við upphafsgildi, n/N				
Próteasahemlar				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA listar

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

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

^a Veirufraeðilegur meðferðarbrestur var skilgreindur sem: meðferðin virkaði aldrei: staðfest HIV-1 RNA < 1 log₁₀ lækkun frá upphafsgildi og ≥ 50 eintök/ml í viku 8; veirumagn jókst á ný: HIV-1 RNA < 50 eintök/ml og í kjölfarið staðfest HIV-1 RNA í ≥ 400 eintök/ml eða staðfest > 1 log₁₀ HIV-1 RNA hækkun frá lægsta gildi; meðferð hætt við HIV-1 RNA ≥ 400 eintök/ml við seinustu skoðun

^b IAS-USA listar

^c Svipgerðir voru ekki tiltækar við upphafsgildi í GS-US216-130

Krossónæmi

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

Ekki var greint frá krossónæmi við aðra próteasahemla í tilvikum meðferðarbrests vegna veirumagnsáukningar í ARTEMIS rannsókninni. Ekki var greint frá krossónæmi við aðra HIVpróteasahemla í tilvikum meðferðarbrests vegna veirumagnsáukningar í GS-US-216-130 rannsókninni.

Klínískar niðurstöður

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

Fullorðnir sjúklingar

Verkun darunavirs 800 mg einu sinni á sólarhring, ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum og sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum

GS-US-216-130 er einarma, opin, fasa III rannsókn þar sem lyfjahvörf, öryggi, þol og verkun darunavirs ásamt cobicistati er metið hjá 313 fullorðnum sjúklingum með HIV-1 sýkingu (295 sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 18 sem höfðu fengið meðferð áður). Sjúklingarnir fengu 800 mg af darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring og bakgrunnsmeðferð tveggja virkra nukleósíðbakritahemla sem valin var af rannsóknarlækni.

HIV-1 sýktir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði um þátttöku í rannsókninni voru með arfgerðarónæmi sem kom fram við skimun sem sýndi engar darunavir RAM stökkbreytingar og HIV-1 RNA ≥ 1.000 eintök/ml í plasma. Taflan hér á eftir sýnir greiningu á verkun eftir 48 vikna meðferð í GS-US216130 rannsókninni:

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

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrím

^b Síðasta mat sem fór fram

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

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

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

ARTEMIS						
	vika 48 ^a			vika 96 ^b		
<i>Niðurstöður</i>	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg á sólarhring N=346	Munur milli meðferða (95% CI fyrir mun)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg á sólarhring N=346	Munur milli meðferða (95% CI fyrir mun)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^c Allir sjúklingar	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Upphafsgildi HIV-RNA < 100,000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Upphafsgildi HIV-RNA ≥ 100,000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Upphafsgildi CD4+ frumu- talningar < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Upphafsgildi CD4+ frumutalningar ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Breyting á miðgildi CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 48 vikur

^b Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 96 vikur

^c Gildi samkvæmt TLOVR algrím

^d Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

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

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

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

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

ODIN			
Niðurstöður	Darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á dag + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á dag + OBR N=296	Munur milli meðferða (95% öryggismörk fyrir mun)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Upphafsgildi HIV-1 RNA (eintök/ml)			
< 100,000	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 ⁶ /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 ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Meðalbreyting frá upphafsgildi CD4+ frumutalningar (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrím

^b Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörum

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

^d Munur á meðaltali

^e Síðasta mat sem fór fram

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

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

Börn

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

DIONE er opin, fasa II rannsókn þar sem lagt er mat á lyfjahvörf, öryggi, þolanleika og verkun darunavirs, ásamt ritonaviri í lágskömmtum, hjá 12 börnum með HIV-1 sýkingu sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð, á aldrinum 12 til yngri en 18 ára og sem veiga a.m.k. 40 kg. Þessir sjúklingar fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Veirusvörun var skilgreind sem lækkun á HIV-1 RNA veirumagni í plasma um a.m.k. $1,0 \log_{10}$ miðað við upphafsgildi.

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

^a Gildi samkvæmt TLOVR algrím.

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

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

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

^a Enginn tilreikningur (aðeins rannsóknargildi).

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

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. Veirufraðileg svörun viðhélst hjá báðum hópnum allt rannsóknartímabilið. Engin smit frá móður til barns komu fram hjá börnum 31 móður sem voru áfram á andretróveirumeðferð fram yfir fæðingu. Engar nýjar klínískar

upplýsingar sem skipta máli og varða öryggi komu fram samanborið við þekktar upplýsingar um öryggi darunavirs/ritonavirs hjá HIV-1 sýktum fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Lyfjahlvörf

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

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

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

Frásög

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

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 cobicistati eða lágskammti af ritonaviri, lægra en þegar það er tekið með mat. Því skal taka Darunavir Medical Valley töflur ásamt cobicistati eða ritonaviri og með mat. Tegund matar hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir darunaviri.

Dreifing

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

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið tvisvar 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 líkamspýngd 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).

Lyfjahlvörf 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 þýngd 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).

Lyfjahlvörf darunavirs í samsetningu með ritonaviri, tekið einu sinni á sólarhring, hjá 12 börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vógu a.m.k. 40 kg og höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð, sýndu að darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring leiddi til útsetningar fyrir darunaviri sem var sambærileg við það sem náðist hjá fullorðnum sem fengu darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring.

Þess vegna má nota sama skammt einu sinni á sólarhring hjá unglingum á aldrinum 12 til < 18 ára sem vega a.m.k. 40 kg og hafa áður fengið meðferð en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavirónæmi (DRV-RAMs)* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumufjöldi ≥ 100 frumur $\times 10^6$ /l (sjá kafla 4.2).

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

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

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

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

	Fullorðnir í rannsókn GS-US-216-0130, vika 24 (Viðmið) ^a Meðaltal (%CV) GLSM	Unglingar í rannsókn GS-US-216-0128, dagur 10 (Próf) ^b Meðaltal (%CV) GLSM	GLSM Hlutfall (90% CI) (Próf/Viðmið)
N	60 ^c	7	
DRV lyfjahlvarfabreytur			
AUC_{tau} (h.ng/mL) ^d	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)

C _{max} (ng/mL)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/mL) ^d	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK Breyta			
AUC _{tau} (h.ng/mL) ^d	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/mL)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/mL) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa í viku 24 frá þátttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa á degi 10 frá þátttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

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

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

^e N=57 fyrir GLSM af C_{tau} í rannsókn GS-US-216-0130 og N=5 fyrir rannsókn GS-US-216-0128.

Aldraðir

Þýðisgreining á 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 ¹⁴C-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 heildarplasmáþéttni 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 andrétróveirumeðferð, 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)^a	Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=12)	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC _{12klst} , ng.h/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min} , ng/ml ^b	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=10 fyrir AUC_{12klst}

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 weeks) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24klst} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min} , ng/ml ^a	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

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% hærra samanborið við eftir fæðingu.

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

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

Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/cobicistats 800/100 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu			
Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)	Annar þriðjungur meðgöngu (n=7)	Síðasti þriðjungur meðgöngu (n=6)	Eftir fæðingu (6-12 vikur) (n=6)
C_{max} , ng/mL	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC _{24klst} , ng.h/mL	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

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

Vegna óvissu um hversu fljótt blóð-heila þröskuldur og lifrarením 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. Gjóf 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 brothvarfi 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 (nýrapípnaskemmd) og rottum (langvinnur, framsækinn nýrnakvilli).

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innra lag

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Póvidón K30
Krospóvidón
Vatnsfrí kísilkvoða

Ytra lag

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Filmuhúð (rauð) samanstendur af:
Poly(vinylalcohol) (E1203)
Macrogol (E1521)
Rautt járnóxíð (E172)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)

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, ógegensætt háþéttni pólýetýlenglas með pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloka, innsigluð og fylgiseðil.

Pakkningarstærðir:

Glas með 60 töflum.

Eitt eða þrjú glös með 30 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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/1/18/104/03

**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

18. desember 2023.