

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg tabletter, filmdrasjerte
Darunavir Viatris 150 mg tabletter, filmdrasjerte
Darunavir Viatris 300 mg tabletter, filmdrasjerte
Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Darunavir Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg darunavir.

Darunavir Viatris 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg darunavir.

Darunavir Viatris 300 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darunavir.

Darunavir Viatris 600 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Darunavir Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til offwhite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter ca. 9,7 mm × 4,6 mm, preget med «M» på den ene siden og «DV1» på den andre siden.

Darunavir Viatris 150 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til offwhite, kapselformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter ca. 12,75 mm x 6,3 mm, preget med «M» på den ene siden og «DV2» på den andre siden.

Darunavir Viatris 300 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til offwhite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter ca. 16,5 mm x 8,2 mm, preget med «M» på den ene siden og «DV3» på den andre siden.

Darunavir Viatris 600 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvit til offwhite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter ca. 21,2 mm x 10,6 mm, preget med «M» på den ene siden og «DV5» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Darunavir administrert samtidig med en lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av pasienter med humant immunsviktvirus (hiv-1)-infeksjon (se pkt. 4.2).

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer (se pkt. 4.2):

- Til behandling av hiv-1-infeksjon hos voksne som har fått antiretroviral behandling (ART) tidligere, inkludert også kraftig forbehandlede pasienter.
- Til behandling av hiv-1 infeksjon hos pediatriske pasienter fra 3 års alder og eldre som har kroppsvekt på minst 15 kg.

Når det vurderes å sette i gang behandling med darunavir og en lav dose ritonavir, bør den enkelte pasients tidligere behandlingsregimer og mutasjonsmønstre assosiert med ulike midler nøye utredes på forhånd. Genotype eller fenotypetesting (om tilgjengelig), samt behandlingshistorikk bør være rettleidende for bruk av darunavir (se pkt 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hiv-infeksjon. Etter at behandlingen med darunavir er påbegynt, skal pasienten informeres om å ikke endre doseringen, doseringsformen eller avbryte behandlingen uten å diskutere med helsepersonell.

Dosering

Darunavir Viatris må alltid gis oralt sammen med en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for ritonavir må derfor leses før behandling med darunavir igangsettes.

ART-erfarne voksne pasienter

Den anbefalte-dosen er 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid. Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 600 mg to ganger daglig.

Bruk av kun 75 mg og 150 mg tabletter for å oppnå den anbefalte dosen av Darunavir Viatris hos voksne er hensiktsmessig når det er problemer med å svelge 300 mg eller 600 mg tabletter. Før forskrivning av darunavir-tabletter skal små barn vurderes for evnen til å svelge hele tabletter. For små barn som ikke kan svelge tabletter, bør det sjekkes om andre og mer egnede formuleringer er tilgjengelige.

ART-naive voksne pasienter

For doseringsanbefalinger som gjelder ART-naive pasienter se preparatomtalen til Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg tabletter.

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)

Den vektbaserte dosen av darunavir og ritonavir hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under.

Anbefalt dose for behandlings-naive pediatriske pasienter (3 til 17 år) med darunavir-tabletter og ritonavir^a	
Kroppsvekt (kg)	Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)
≥ 15 kg til < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig
≥ 30 kg til < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

ART-erfarne pediatriske pasienter (3 til 17 år og med en kroppsvekt på minst 15 kg)

Vanligvis anbefales darunavir to ganger daglig tatt sammen med ritonavir i forbindelse med et måltid.

Dosering én gang daglig av darunavir tatt sammen med ritonavir, i forbindelse med et måltid, kan benyttes hos pasienter med tidligere bruk av antiretrovirale legemidler, men uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$.

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

Den vektbaserte dosen av darunavir og ritonavir hos pediatriske pasienter er gitt i tabellen under. Den anbefalte dosen av darunavir med lavdose ritonavir bør ikke overstige den anbefalte voksne dose (600/100 mg to ganger daglig eller 800/100 mg én gang daglig).

Anbefalt dose darunavir-tabletter og ritonavir for ART-erfarne barn (3 til 17 år)^a		
Kroppsvekt (kg)	Dose (én gang daglig, i forbindelse med måltid)	Dose (to ganger daglig, i forbindelse med måltid)
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig	375 mg darunavir/50 mg ritonavir to ganger daglig
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig	450 mg darunavir/60 mg ritonavir to ganger daglig
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir én gang daglig	600 mg darunavir/100 mg ritonavir to ganger daglig

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Hos ART-erfarne pediatriske pasienter anbefales hiv-genotypetesting. Dersom hiv-genotypetesting ikke kan utføres, anbefales darunavir/ritonavir én gang daglig hos hiv-proteasehemmer-naive pediatriske pasienter og to ganger daglig hos hiv-proteasehemmer-erfarne pasienter.

Råd ved glemte doser

I tilfelle en dose darunavir og/eller ritonavir ikke taes og oppdages innen 6 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med darunavir og ritonavir sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette oppdages senere enn 6 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Denne rettledningen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av ritonavir (15 timer) og det anbefalte doseringsintervallet på ca. 12 timer.

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatrix med ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter inntak av legemidlet, trenger ikke pasienten ta en ny dose Darunavir Viatrix med ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Spesielle grupper

Eldre

Begrenset informasjon er tilgjengelig for denne populasjonen og darunavir skal derfor brukes med forsiktighet i denne aldersgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Darunavir metaboliseres av det hepatiske systemet. Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon. darunavir bør imidlertid brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Det finnes ikke farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan føre til økt eksponering av darunavir og forverring av sikkerhetsprofilen. darunavir må derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Darunavir/ritonavir er ikke anbefalt til barn med kroppsvekt under 15 kg da dosen for denne populasjonen ikke er fastslått hos et tilstrekkelig antall pasienter (se pkt. 5.1). Darunavir/ritonavir er ikke anbefalt til barn yngre enn 3 år grunnet forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3).

Vektbasert doseringsregime for darunavir og ritonavir er angitt i tabellene ovenfor.

Graviditet og postpartum

Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir under graviditet og postpartum. Darunavir/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Pasienter bør instrueres til å ta darunavir sammen med lavdose ritonavir innen 30 minutter etter et avsluttet måltid. Type mat påvirker ikke darunavireksponering (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig bruk av rifampicin og darunavir med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance og som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- tikagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Regelmessig vurdering av virologisk respons anbefales. Resistenstesting bør foretas ved manglende eller tap av virologisk respons.

Darunavir må alltid gis oralt sammen med en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.2). Preparatomtalen for ritonavir må derfor leses før behandling med darunavir igangsettes.

Økning av ritonavirdosen ut over den som anbefales i pkt. 4.2, påvirket ikke darunavirkonsentrasjoner nevneverdig. Det anbefales ikke å endre dosen av ritonavir.

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α_1 -glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig og indikativ for metningsgrad av bindingen. Det kan derfor ikke utelukkes at det skjer en proteinfortrengning av legemidler som i høy grad er bundet til surt α_1 -glykoprotein (se pkt. 4.5).

ART-erfarne pasienter – dosering én gang daglig

Darunavir brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA $\geq 100\ 000$ kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2). Kombinasjon med annen optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) enn ≥ 2 NRTIs er ikke undersøkt hos denne populasjonen. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Darunavir anbefales ikke til pediatriske pasienter under 3 år eller med kroppsvekt under 15 kg (se pkt. 4.2 og 5.3).

Graviditet

Darunavir/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen. Det bør utvises forsiktighet hos gravide kvinner som samtidig bruker andre legemidler som kan redusere darunavireksponeringen ytterligere (se pkt. 4.5 og 5.2).

Eldre

På grunn av begrenset erfaring med darunavir hos pasienter ≥ 65 år, bør man være forsiktig med å bruke darunavir hos eldre. Økt forekomst av nedsatt leverfunksjon og annen samtidig sykdom og behandling hos denne aldersgruppen bør tas i betraktning (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hudreaksjoner

I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) er det rapportert alvorlige hudreaksjoner, som kan ledsages av feber og/eller transaminaseøkninger, hos 0,4% av pasientene. DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert i sjeldne tilfeller ($< 0,1\%$), og toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert etter markedsføring. Darunavir skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blødder, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

Utslett forekom oftere hos behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir/ritonavir + raltegravir enn hos pasienter som fikk darunavir uten raltegravir eller raltegravir uten darunavir/ritonavir (se pkt. 4.8).

Darunavir inneholder en sulfonamid. Darunavir Viatrix bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi.

Levertoksisitet

Legemiddelindusert hepatitt (f.eks. akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt) er rapportert med darunavir. I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) ble hepatitt rapportert hos 0,5% av pasientene som fikk antiretroviral kombinasjonsbehandling med darunavir/ritonavir. Pasienter med underliggende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt B eller C, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller der hepatitt B eller C også behandles med antivirale midler, bør relevant produktinformasjon for disse legemidlene konsulteres.

Relevante laboratorieprøver bør tas før oppstart av behandling med darunavir/ritonavir, og pasienter bør overvåkes under behandling. Økt ASAT/ALAT-måling bør vurderes hos pasienter med underliggende kronisk hepatitt, cirrhose og pasienter med transaminaseøkning før behandlingsstart, spesielt de første månedene med behandling med darunavir/ritonavir.

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali) hos pasienter som bruker darunavir/ritonavir, bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående.

Pasienter med annen samtidig sykdom

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av darunavir er ikke avklart hos pasienter med alvorlig leversykdom, og darunavir er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av økning i plasmakonsentrasjonen av ubundet darunavir bør darunavir brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer for darunavir/ritonavir kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med hemofili

Økt blødning er rapportert, inkludert spontane hudhematomer og hemartrose hos proteasehemmer-behandlede pasienter med hemofili type A og B. Hos noen pasienter ble det gitt ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandling med proteasehemmere eller behandling ble reintrodusert hvis den var blitt avbrutt. En kausal sammenheng er foreslått, til tross for at virkningsmekanismen ikke er avklart. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langsiktig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART) selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkluderer kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de har verkende og smertefulle ledd, stive ledd, eller har vanskelig for å bevege seg.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt som skal begynne med kombinert antiretroviral behandling (CART), kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Legemiddelinteraksjoner

Flere av interaksjonsstudiene er utført med darunavir i lavere doser enn anbefalt. Effektene på legemidler tatt samtidig kan derfor være underestimert og det kan være nødvendig med klinisk monitorering av sikkerhet. For fullstendig informasjon om interaksjoner med andre legemidler se pkt. 4.5.

Efavirenz i kombinasjon med forsterket darunavir én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.5).

Livstruende og fatale legemiddelinteraksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke hemmere av CYP3A og P-glycoprotein (P-gp) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Darunavir Viatris inneholder natrium

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg and 600 mg filmdrasjerte tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir

Darunavir og ritonavir hemmer CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samtidig bruk av darunavir/ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres av P-gp kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger.

Samtidig bruk av darunavir/ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, kan føre til redusert plasmakonsentrasjoner av disse aktive metabolittene, noe som potensielt kan føre til tap av deres terapeutiske effekt (se interaksjonstabellen nedenfor).

Darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir må ikke kombineres med legemidler som er sterkt avhengig av CYP3A for clearance, og som ved økt systemisk eksponering forbindes med alvorlige og/eller livstruende hendelser (smalt terapeutisk vindu) (se pkt. 4.3).

Den totale farmakokinetiske forsterkningseffekten av ritonavir utgjorde en ca. 14 ganger økning i systemisk eksponering av darunavir etter inntak av én enkelt oral dose på 600 mg darunavir sammen

med 100 mg ritonavir to ganger daglig. Darunavir må derfor bare brukes i kombinasjon med en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker (se pkt. 4.4 og 5.2).

En klinisk studie hvor en blanding av legemidler som metaboliseres av cytokromene CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ble benyttet, viste en økning i CYP2C9- og CYP2C19-aktivitet og en hemming av CYP2D6-aktivitet ved tilstedeværelse av darunavir/ritonavir. Dette kan tilskrives tilstedeværelsen av lavdose ritonavir. Samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6 (som flekainid, propafenon, metoprolol) kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C9 (som warfarin) og CYP2C19 (som metadon) kan føre til lavere systemisk eksponering av slike legemidler, noe som kan redusere eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Selv om effektene på CYP2C8 kun er studert *in vitro*, kan samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8 (som paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) redusere den systemiske eksponeringen av slike legemidler, noe som kan redusere eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Ritonavir hemmer transportproteinene P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og samtidig bruk av substrater for disse transportproteinene kan medføre økte plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene (f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin, statiner og bosentan, se interaksjonstabellen nedenfor).

Legemidler som påvirker darunavir-/ritonavireksponering

Darunavir og ritonavir metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance av darunavir og ritonavir og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av darunavir og ritonavir (f.eks. rifampicin, Johannesurt, lopinavir). Samtidig inntak av darunavir og ritonavir og andre legemidler som inhiberer CYP3A, kan senke clearance av darunavir og ritonavir og kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av darunavir og ritonavir (f.eks. indinavir, antimykotika av azoltypen, slik som klotrimazol).

Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom darunavir/ritonavir og antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er oppført i tabellen under. For hver farmakokinetikkparameter er pilens reting basert på om 90% av konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittet er innenfor (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller over (\uparrow) 80-125% variasjonsbredden (ikke bestemt som "ND" (not determined)).

Flere av interaksjonsstudiene (indikert med # i tabellen under) er utført ved lavere darunavirdoser enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering). Effektene på legemidler tatt samtidig kan derfor være underestimert og klinisk monitorering av sikkerhet kan være nødvendig.

Eksempler på legemiddelinteraksjoner i listen under er ikke fullstendig. Derfor bør preparatomtalen for hver legemiddelsubstans som administreres samtidig med darunavir konsulteres for informasjon relatert til metabolisme, interaksjonsveier, potensielle risiki, og spesifikke forholdsregler for samtidig administrasjon.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
<i>Integraseoverføringshemmere</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata	darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.
Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir og raltegravir kan brukes uten dosejustering.
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC ↓ 9% didanosin C _{min} ND didanosin C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Kombinasjonen av darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir og didanosin kan brukes uten dosejustering. Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter darunavir/ritonavir gitt med mat.
Tenofovirdisoproksil 245 mg én gang daglig [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når darunavir og en lav dose ritonavir gis i kombinasjon med tenofovirdisoproksil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med darunavir med en lav dose ritonavir.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir.	Darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
<i>Ikke-nukleo(s)tid revers transkriptasehemmere (NNRTI)</i>		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz fra CYP3A-hemming) (↓ darunavir fra CYP3A-induksjon)	Økt eksponering av efavirenz etter inntak av efavirenz og darunavir med en lav dose ritonavir kan føre til toksiske effekter på sentralnervesystemet og klinisk monitorering kan være nødvendig. Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg to ganger daglig	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering.
Nevirapin 200 mg to ganger daglig	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data (↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)	Darunavir med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer.
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.
<i>Proteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir †</i>		
Atazanavir 300 mg én gang daglig	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: sammenligning av atazanavir/ritonavir 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig	Darunavir med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Indinavir 800 mg to ganger daglig	<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: sammenligning av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig</p>	Ved samtidig bruk med Darunavir og en lav dose ritonavir, kan det være nødvendig å justere dosen av indinavir fra 800 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig i tilfelle intoleranse.
Sakinavir 1000 mg to ganger daglig	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% #sakinavir AUC ↓ 6% #sakinavir C_{min} ↓ 18% #sakinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Sakinavir: sammenligning av sakonavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig vs. sakonavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakonavir 1000 mg to ganger daglig</p>	Det anbefales ikke å kombinere Darunavir og en lav dose ritonavir med sakonavir.
Proteasehemmere (PIs) – gitt sammen med en lav dose ritonavir[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%[‡] darunavir C_{min} ↓ 51%[‡] darunavir C_{max} ↓ 21%[‡]</p>	På grunn av en reduksjon i eksponeringen (AUC) for darunavir på 40% er ikke hensiktsmessige doser av kombinasjonen fastslått. Samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir og kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg to ganger daglig	<p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21%</p> <p>[‡] basert på verdier som ikke er dose-normaliserte</p>	
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglig	<p>maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data.</p>	Dosen av maraviroc bør være 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med darunavir og lavdose ritonavir.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
α1-ADRENORESEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Basert på teoretiske vurderinger forventes darunavir å øke plasmakonsentrasjonene av alfuzosin. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøkt. Alfentanils metabolisme medieres av CYP3A, og kan dermed hemmes av darunavir med lav dose ritonavir.	Samtidig bruk av darunavir og lav dose ritonavir kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.
MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon	Ikke undersøkt. darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Forsiktighet er påkrevd og monitorering av terapeutisk konsentrasjon, hvis mulig, anbefales for disse antiarytmika ved samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin		Darunavir med lav dose ritonavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Digoksin 0,4 mg enkeltdose	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29% (↑ digoksin fra en mulig hemming av P-gp)	Siden digoksin har et smalt terapeutisk vindu, anbefales lavest mulig startdose digoksin i de tilfeller der digoksin gis samtidig til pasienter som får behandling med darunavir/ritonavir. Digoksindosen bør titreres forsiktig for å få den ønskede kliniske effekten mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	klaritromycin AUC ↑ 57% klaritromycin C _{min} ↑ 174% klaritromycin C _{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med darunavir/ritonavir. (↑ klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med darunavir kombinert med lavdose ritonavir. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.
ANTIKOAGULANTIA /PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket darunavir og disse antikoagulantia kan øke konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Samtidig bruk av forsterket darunavir og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkelt-dose:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C _{max} ↑ 64 % <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C _{max} ↑ 22 %	Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering og/eller dosereduksjon av DOAK bør vurderes når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med darunavir/ritonavir.
Tikagrelor	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket darunavir og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av forsterket darunavir og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjonshemmende aktivitet.	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshemmere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med darunavir og lav dose ritonavir.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med darunavir og en lav dose ritonavir.
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene.
Karbamazepin 200 mg to ganger daglig	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Dosejustering anbefales ikke for darunavir/ritonavir. Dersom det er behov for å kombinere darunavir/ritonavir og karbamazepin bør pasientene monitoreres for mulige karbamazepinrelaterte bivirkninger. Karbamazepinkonsentrasjonene bør monitoreres og dosen bør titreres for å oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25% til 50% ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir.
Klonazepam	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket darunavir og klonazepam kan øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir med klonazepam.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTIDEPRESSIVA		
Paroksetin 20 mg én gang daglig	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C _{min} ↓ 37% paroksetin C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Hvis antidepressiva gis samtidig med darunavir med lav dose ritonavir, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med darunavir med lav dose ritonavir monitoreres for antidepressiv respons.
Sertralin 50 mg én gang daglig	sertralin AUC ↓ 49% sertralin C _{min} ↓ 49% sertralin C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Samtidig bruk av darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket darunavir er kontraindisert
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med darunavir og en lav dose ritonavir bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol	Ikke undersøkt. Darunavir kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
Klotrimazol	Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin, darunavir og en lavdose ritonavir kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med darunavir og en lav dose ritonavir er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin sammen med darunavir og en lav dose ritonavir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinasjonen av darunavir og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450 enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og darunavir med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøkt. Darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	En dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene ved samtidig bruk av darunavir gitt sammen med lav dose ritonavir. Samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
β-BLOKKERE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøkt. Darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse β-blokkerne. (CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av darunavir og β-blokkere. En lavere dose av β-blokkeren bør vurderes.
KALSIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøkt. Darunavir og en lav dose ritonavir kan forventes å medføre økning i plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som metaboliseres primært av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	Flutikason: I en klinisk studie der ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig ble gitt samtidig med 50 µg intranasal flutikasonpropionat (4 ganger daglig) i 7 dager til friske frivillige, økte konsentrasjoner av flutikasonpropionat i plasma signifikant, mens reelle kortisolnivåer ble redusert med ca. 86% (90% konfidensintervall 82-89%). Større effekter kan forventes ved inhalering av flutikason. Systemiske kortikosteroideffekter, som inkluderer Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som får ritonavir og flutikason administrert ved inhalasjon eller intranasalt. Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer er ukjente. Andre kortikosteroider: Interaksjoner ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan økes ved samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir, med påfølgende reduserte serumkonsentrasjoner av kortisol.	Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A, kan øke risikoen for å utvikle systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og adrenal hemming. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelene for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske kortikosteroideffekter. Alternative kortikosteroider som er mindre avhengig av CYP3A-metabolismen, f.eks. beklometason, bør vurderes, særlig ved langtidsbruk.
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason kan senke plasmakonsentrasjonen av darunavir. (CYP3A induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med darunavir og en lav dose ritonavir.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene av bosentan. Bosentan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller dets farmakoforsterker. (CYP3A-induksjon)	Ved samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes.
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA		
<i>NS3-4A proteasehemmere</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir med lavdose ritonavir kan øke eksponeringen for grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming).	Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket darunavir øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere forsterket darunavir sammen med glekaprevir/pibrentasvir
URTER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og ritonavir. (CYP450 induksjon)	Darunavir og en lav dose ritonavir må ikke gis samtidig med produkter som inneholder Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar Johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av Johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med Johannesurt.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir. (CYP3A inhibisjon)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 ganger #darunavir/ritonavir	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] en opp til 5 ganger økning ble sett hos en begrenset undergruppe av pasienter	Når administrasjon av pravastatin samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% basert på publiserte data med darunavir/ritonavir	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket darunavir å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Darunavir og en lav dose ritonavir kan gis samtidig med H ₂ -reseptor-antagonister uten dosejusteringer.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og darunavir med lav dose ritonavir er ikke anbefalt.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol, darunavir og en lav dose ritonavir anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24%	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av darunavir/ritonavir initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med økt metadondose ved samtidig administrering over lengre tid på grunn av ritonavirs induksjon av metabolisme. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med darunavir/ritonavir, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket darunavir øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av darunavir med lav dose ritonavir med disse analgetika.
ØSTRONGENBASERT PREVENSJON		
Drospirenon Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig) Etinyløstradiol Noretindron 35 µg/1 mg én gang daglig	Ikke undersøkt med darunavir/ritonavir. etinyløstradiol AUC ↓ 44% ^β etinyløstradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinyløstradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β med darunavir/ritonavir	Når darunavir gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi. Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med darunavir og en lav dose ritonavir. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket darunavir og naloksegol er kontraindisert
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) HEMMERE		
Til behandling av erektil dysfunksjon Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaksjonsstudie [#] ble det observert en sammenlignbar systemisk eksponering for sildenafil for ett enkelt inntak av 100 mg sildenafil alene og etter ett enkelt inntak av 25 mg sildenafil gitt sammen med darunavir og en lav dose ritonavir.	Kombinasjon av avanafil og darunavir med lav dose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon med darunavir og en lav dose ritonavir. Hvis samtidig bruk av sildenafil, vardenafil eller tadalafil og darunavir med en lav dose ritonavir er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, darunavir og en lav dose ritonavir kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med darunavir og en lav dose ritonavir. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av darunavir, og en lav dose ritonavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, darunavir og en lav dose ritonavir anbefales ikke.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol 20 mg én gang daglig	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam(parenteral) Zolpidem Midazolam (oral) Triazolam	Ikke undersøkt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i stor grad av CYP3A. Samtidig bruk av darunavir/ritonavir kan føre til en stor økning i konsentrasjonen av disse legemidlene. Dersom parenteral midazolam brukes samtidig med darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir, kan det gi en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Data fra parenteralt administrert midazolam gitt samtidig med andre proteasehemmere tyder på en mulig 3-4 ganger økning i plasmanivåene av midazolam.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av darunavir og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. Dersom parenteral midazolam gis samtidig med darunavir med lav dose ritonavir, bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam. Darunavir med lav dose ritonavir sammen med triazolam eller oral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON		
Dapoksetin	Ikke undersøkt	Samtidig administrasjon av forsterket darunavir og dapoksetin er kontraindisert
UROLOGISKE LEGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøkt.	Brukes med forsiktighet. Monitorer for bivirkninger av fesoterodin og solifenacin. Dosereduksjon av fesoterodin eller solifenacin kan være nødvendig.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk

Studier har blitt utført med lavere doser av darunavir enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

† Effekt og sikkerhet darunavir med 100 mg ritonavir gitt sammen med andre PI (f.eks. (fos)amprenavir og tipranavir) er ikke kjent hos HIV pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer, er samtidig behandling med flere protesaschemmere generelt ikke anbefalt.

‡ Studie ble utført med tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En generell regel når det skal bestemmes om man skal bruke antiretrovirale midler ved behandling av hiv infeksjon hos gravide kvinner og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte, er at det bør tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide kvinner.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data og godt kontrollerte studier av utfall av graviditet med darunavir hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Darunavir og en lav dose ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen.

Amming

Det er ikke kjent om darunavir utskilles i morsmelk hos mennesker. Rottestudier har vist at darunavir utskilles i melk og var toksisk hos avkom ved høye nivåer (1000 mg/kg/dag).

Kvinner bør instrueres til å ikke amme hvis de får darunavir, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som dier.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for darunavir. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos rotter som ble behandlet med darunavir (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Darunavir i kombinasjon med ritonavir har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid rapportert hos noen pasienter under behandlingsregimer som inkluderer darunavir i kombinasjon med en lav dose ritonavir, og dette bør tas i betraktning når pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner skal vurderes (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kliniske utviklingsprogrammet (n=2613 behandlingserfarne forsøkspersoner som startet behandling med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig) fikk 51,3% av forsøkspersonene minst én bivirkning. Total gjennomsnittlig behandlingstid var 95,3 uker. De hyppigste bivirkningene rapportert i kliniske studier og som spontane rapporter er diaré, kvalme, utslett, hodepine og oppkast. De hyppigste alvorlige bivirkningene er akutt nyresvikt, hjerteinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekrose, diaré, hepatitt og pyreksi.

I 96-ukers analysen var sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig hos

behandlingsnaive forsøkspersoner lik den som ses med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos behandlingserfarne forsøkspersoner, unntatt kvalme som ble observert hyppigere hos behandlingsnaive forsøkspersoner. Dette var hovedsakelig lett kvalme. Det ble ikke påvist nye sikkerhetsfunn i 192-ukers analysen av behandlingsnaive forsøkspersoner hvor gjennomsnittlig behandlingstid med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig var 162,5 uker.

Tabell med liste over bivirkninger

Bivirkningene er presentert etter organklasser og frekvenskategori. Innenfor hver kategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger observert med darunavir/ritonavir i kliniske studier og etter markedsføring.

MedDRA organklasser og frekvenskategori	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Mindre vanlige	herpes simplex
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni
Sjeldne	økt eosinofiltall
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom, (legemiddel)overfølsomhet
<i>Endokrine sykdommer</i>	
Mindre vanlige	hypotyreose, økning i blodtyreoidea stimulerende hormon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige	diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
Mindre vanlige	urinsyregikt, anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, redusert HDL, økt appetitt, polydipsi, økning i blodlaktatdehydrogenase
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige	søvnløshet
Mindre vanlige	depresjon, desorientering, angst, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, nedsatt libido
Sjeldne	forvirring, endret sinnsstemning, rastløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige	hodepine, perifer nevropati, svimmelhet
Mindre vanlige	letargi, parestesi, hypestesi, smaksforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, somnolens
Sjeldne	synkope, kramper, ageusi, forstyrrelser i søvnrytmen
<i>Øyesykdommer</i>	
Mindre vanlige	konjunktival hyperemi, tørre øyne
Sjeldne	synsforstyrrelser

MedDRA organklasser Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige	vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>	
Mindre vanlige	myokardinfarkt, angina pectoris, forlengelse av QT i elektrokardiogram, takykardi
Sjeldne	akutt myokardinfarkt, sinus bradykardi, palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	
Mindre vanlige	hypertensjon, rødming
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Mindre vanlige	dyspné, hoste, epistakse, halsirritasjon
sjeldne	rennende nese
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige	diaré
Vanlige	oppkast, kvalme, abdominalsmerter, økning i blodamylase, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom, aftøs stomatitt, brekninger, munntørrehet, abdominalt ubehag, forstoppelse, økning i lipase, eruktasjon, oral dysestesi
Sjeldne	stomatitt, blodig oppkast, keilitt, tørre lepper, belegg på tungen
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige	økt alaninaminotransferase
Mindre vanlige	hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt aspartataminotransferase, økt blodbilirubin, økning i alkalisk fosfatase i blod, økt gammaglutamyltransferase
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe
Mindre vanlige	angioødem, generelt utslett, allergisk dermatitt, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopeci, akne, tørr hud, pigmentering av negler
Sjeldne	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitt, seborreisk dermatitt, hudlesjon, xeroderma
Ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose

MedDRA organklasser og frekvenskategorier	Bivirkning
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige	myalgi, osteonekrose, muskelspasmer, muskelsvakhet, atralgi, smerte i ekstremiteter, osteoporose, økning i blodkreatinfosfokinase
Sjeldne	muskel- og skjelettstivhet, artritt, leddstivhet
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Mindre vanlige	akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolitiasis, økning i blodkreatinin, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokturi, pollakisuri
Sjeldne	nedsatt renal kreatininclearance
Sjeldne	krystallnefropati [§]
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
Mindre vanlige	erekttil dysfunksjon, gynekomasti
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige	asteni, tretthet
Mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmfølelse, irritabilitet, smerter
Sjeldne	frysninger, abnorme følelser, xerose

[§] Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009) ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av «Regelen om 3».

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

I kliniske studier var utslett for det meste lett til moderat, forekom oftest de fire første behandlingssukene og avtok ved fortsatt behandling. Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon se advarselen i pkt. 4.4.

I det kliniske utviklingsprogrammet med raltegravir hos behandlingserfarne pasienter forekom utslett, uavhengig av årsak, oftere ved behandling med darunavir/ritonavir + raltegravir enn med darunavir/ritonavir uten raltegravir eller raltegravir uten darunavir/ritonavir. Utslett som utprøver vurderte som legemiddelrelatert forekom like ofte. Forekomst av utslett (uavhengig av årsak) justert for eksponering var hhv. 10,9, 4,2 og 3,8 per 100 pasientår, og for legemiddelrelatert utslett hhv. 2,4, 1,1 og 2,3 per 100 pasientår. Utslett sett i kliniske studier var lette til moderate og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i muskler og skjelett

Økt CK, myalgi, myositt og sjeldne tilfeller av rhabdomyolyse er rapportert ved bruk av proteasehemmere, særlig i kombinasjon med NRTIs.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering for kombinasjonsbehandling med antiretroviral terapi (CART). Frekvens av denne tilstanden er ukjent (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av kombinasjonsbehandlingen (CART), kan det oppstå en betennelsesreaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske

infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Blødninger hos pasienter med hemofili

Det er rapportert økning av spontane blødninger hos pasienter med hemofili som får antiretrovirale proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingene for pediatrike pasienter er basert på 48-ukers analysen av sikkerhetsdata fra tre fase II studier. Følgende pasientpopulasjoner ble evaluert (se pkt. 5.1):

- 80 ART-erfarne hiv-1 infiserte pediatrike pasienter fra 6 til 17 år og med kroppsvekt på minst 20 kg som fikk darunavir tabletter med en lavdose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.
- 21 ART-erfarne hiv-1 infiserte pediatrike pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på 10 kg til < 20 kg (16 forsøkspersoner fra 15 kg til < 20 kg) som fikk darunavir mikstur, suspensjon med lavdose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.
- 12 ART-naive hiv-1 infiserte pediatrike pasienter fra 12 til 17 år og med kroppsvekt på minst 40 kg som fikk darunavir tabletter med lavdose ritonavir én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos disse pediatrike pasientene lik den som ble observert hos den voksne populasjonen.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Av 1968 behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir og ritonavir 600/100 mg to ganger daglig, hadde 236 pasienter også hepatitt B eller C. Pasienter med samtidig kronisk viral hepatitt hadde større sannsynlighet for å ha levertransaminaseforhøyninger ved baseline og få behandlingsutløste levertransaminaseforhøyninger enn de uten (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset medisinsk erfaring med akutt overdosering av Darunavir Viatrix gitt sammen med en lav dose ritonavir hos mennesker. Enkelt doser opptil 3200 mg darunavir som mikstur alene og opptil 1600 mg av tablettformuleringen av darunavir kombinert med ritonavir, har blitt administrert til friske frivillige uten bivirkninger.

Det finnes ingen spesiell antidot mot overdose med darunavir. Behandling ved overdosering med darunavir består av generelle støttetiltak som inkluderer monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

Da darunavir er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne virkestoffet i vesentlig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05AE10.

Virkningsmekanisme

Darunavir hemmer den dimeriserende og den katalytiske aktiviteten av hiv-1-protease (K_D på $4,5 \times 10^{-12} M$). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksjose viruspartikler.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir viser aktivitet mot laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv-1 og laboratoriestammer av hiv-2 hos akutt infiserte T-cellelinjer, mononukleære celler i humant perifert blod og humane monocytter/makrofager med median EC_{50} -verdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mot et bredt panel av hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primærisolater med EC_{50} -verdier fra $< 0,1$ til 4,3 nM.

Disse EC_{50} -verdiene er godt under konsentrasjonsområdet for 50% cellulær toksisitet fra $87 \mu M$ til $> 100 \mu M$.

Resistens

In vitro-seleksjon av darunavirresistent virus fra villtype hiv-1 var langvarig (> 3 år). De selekterte virusene kunne ikke vokse i nærvær av darunavirkonsentrasjoner over 400 nM. Virus selektert under disse forholdene og som viste nedsatt følsomhet overfor darunavir (23 til 50 ganger) hadde 2 til 4 aminosyresubstitusjoner i proteasegenet. Utvikling av disse proteasemutasjonene kunne ikke forklare den nedsatte følsomheten overfor darunavir hos de nye virusene i seleksjonseksperimentet.

Kliniske studiedata fra ART-erfarne pasienter (*TITAN*-studien og den sammenslåtte analysen av studiene *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2) viste at virologisk respons på darunavir gitt sammen med lavdose ritonavir ble redusert når 3 eller flere darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) var tilstede ved baseline eller når disse mutasjonene oppsto under behandling.

Økende baseline darunavir "fold change" i EC_{50} (FC) var assosiert med avtagende virologisk respons. En nedre og øvre klinisk grense på 10 og 40 ble identifisert. Isolater med baseline $FC \leq 10$ er følsomme; isolater med $FC > 10$ til 40 har redusert følsomhet; isolater med $FC > 40$ er resistente (Se Kliniske resultater).

Virusene isolert fra pasienter som fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som opplevde virologisk svikt ved tilbakefall og som var følsomme overfor tipranavir ved baseline, var i de aller fleste tilfellene fortsatt følsomme overfor tipranavir etter behandling.

Lavest andel av utvikling av resistent hiv-virus ses hos ART-naive pasienter som behandles for første gang med darunavir i kombinasjon med andre ART.

Tabellen nedenfor viser utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og tap av følsomhet overfor PIs ved virologisk svikt ved endepunkt i studiene *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN*.

	ARTEMIS Uke 192	ODIN Uke 48		TITAN Uke 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=298
Totalt antall av virologisk svikt ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tilbakefall	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ikke-respondere	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/ende punkt genotyper som utviklet mutasjoner ^b ved ende punkt, n/N				
Primære (major) PI-mutasjoner	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/ende punkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved ende punkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
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
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ikke-VF-sensurert algoritme basert på hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, unntatt *TITAN* (hiv-1 RNA < 400 kopier/ml)

^b IAS-USA lister

Kryssresistens

Darunavir FC var mindre enn 10 for 90% av 3309 kliniske isolater som er resistente mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir og/eller tipranavir som viser at virus som er resistent mot de fleste proteasehemmere forblir følsomme overfor darunavir.

Hos pasientene med virologisk svikt i *ARTEMIS*-studien ble det ikke observert kryssresistens med andre proteasehemmere.

Kliniske resultater

Voksne pasienter

For kliniske studieresultater for ART-naive voksne pasienter, se preparatomtale for Darunavir Viatrix 400 mg og 800 mg tabletter .

Effekt av darunavir 600 mg to ganger daglig og 100 mg ritonavir to ganger daglig hos ART-erfarne pasienter

Evidens for effekten av darunavir tatt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) hos ART-erfarne pasienter er basert på 96-ukers analysen av fase III-studien *TITAN* på ART-erfarne, lopinavirnaive pasienter, på 48-ukers analysen fra fase III-studien *ODIN* hos ART-erfarne pasienter uten DRV-RAMs, og på analysen av 96-ukers data fra fase IIb-studiene *POWER 1* og 2 hos ART-erfarne pasienter med stor grad av PI-resistens.

TITAN er en randomisert, kontrollert, åpen fase III-studie som sammenligner darunavir gitt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) mot lopinavir/ritonavir (400/100 mg to ganger daglig) hos ART-erfarne, lopinavirnaive hiv-1-smittede voksne pasienter. Begge armene brukte et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av minst 2 antiretrovirale legemidler (NRTIs med eller uten NNRTIs).

Tabellen under viser effektdata fra 48-ukers analysen i *TITAN*-studien.

TITAN			
Resultater	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig + OBR N=297	Behandlingsforskjell (95% konfidensintervall)
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
median endring i CD4+-celletall fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Beregnet i følge TLOVR-algoritmen

^b Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

^c NC=F

Ved uke 48 ble non-inferiority i virologisk respons på darunavir/ritonavir behandling, definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 400 og < 50 kopier/ml, vist (på den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 12%) for både ITT og OP populasjonen. Disse resultatene ble bekreftet i analysen av data ved behandlingsuke 96 i *TITAN*-studien, hvor 60,4% av pasientene i darunavir/ritonavir-armen hadde hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 96 sammenlignet med 55,2% i lopinavir/ritonavir-armen [forskjell: 5,2%, 95% KI (-2,8; 13,1)].

ODIN er en randomisert, åpen fase III-studie som sammenlignet darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos ART-erfarne hiv-1-infiserte pasienter med genotype resistenstesting som ikke viste noen darunavir RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ved screening og hiv-1 RNA > 1000 kopier/ml ved screening. Effektanalyser er basert på 48 ukers behandling (se tabellen nedenfor). Begge armer brukte optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) med ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultater	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=296	Behandlingsforskjell (95% konfidensintervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Med baseline Hiv-1 RNA (kopier/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)
Med baseline CD4+ celletall (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)
Med Hiv-1 type			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Andre ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celletall endring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

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

^d Gjennomsnittlig forskjell

^e Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

Ved uke 48 ble det vist non-inferiority i virologisk respons (med den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 12%), definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå

< 50 kopier/ml, ved behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig for både ITT og OP populasjoner.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA \geq 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler \times 10⁶/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

POWER 1 og POWER 2 er randomiserte, kontrollerte studier som sammenlignet darunavir gitt sammen med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med en kontrollgruppe som fikk et utprøvet proteasehemmerregime. Dette var hiv-1-smittede pasienter som tidligere hadde opplevd svik med mer enn ett regime som inneholdt proteasehemmer. Et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av minst 2 NRTIs med eller uten enfuvirtid (ENF) ble brukt i begge studier.

Tabellen under viser effektdata fra 48-ukers og 96-ukers analysen fra sammenslåtte data fra *POWER 1*- og *POWER 2*-studiene.

POWER 1 og POWER 2 sammenslåtte data						
Resultater	Uke 48			Uke 96		
	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlings- forskjell	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg to ganger daglig n=131	Kontroll n=124	Behandlings- forskjell
Hiv RNA < 50 kopier/ml ^a	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%) ^c	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0) ^c
Gjennomsnittlig endring i CD4+-celletall fra baseline (\times 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

^c 95 % konfidensintervall.

Analyse av data etter 96 behandlingssuker i *POWER*-studiene viste vedvarende antiretroviral effekt og immunologisk nytte.

47 av de 59 pasientene som responderte med komplett viral hemming (< 50 kopier/ml) ved uke 48 (80% av responderne ved uke 48) forble respondere ved uke 96.

Baseline genotype eller fenotype og virologisk resultat

Baseline genotype og darunavir FC (endring i følsomhet i forhold til referansen) ble vist å være prediktive faktorer for virologisk resultat.

*Andel (%) av pasienten med respons (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) til darunavir gitt samtidig med ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) ved baseline-genotype ^{*a}, og baseline darunavir FC og*

ved bruk av enfuvirtide (ENF):

Som-behandlet (as treated)-analyser av studiene POWER og DUET.

Respons (Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ved uke 24) %, n/N	Antall baselinemutasjoner ^a				Baseline DRV FC ^b			
	Alle grader	0-2	3	≥ 4	Alle grader	≤ 10	10-40	> 40
Alle pasienter	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pasienter med ingen/ikke-naiv bruk av ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pasienter med naiv bruk av ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Antall mutasjoner fra listen av mutasjoner assosiert med redusert respons for darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V eller L89V)

^b fold change i EC₅₀

^c "Pasienter med ingen/ikke naiv bruk av ENF" er pasienter som ikke brukte ENF eller som brukte ENF, men ikke for første gang.

^d "Pasienter med naiv bruk av ENF" er pasienter som brukte ENF for første gang.

Pediatrike pasienter

For kliniske studieresultater som gjelder ART-naive pediatrike pasienter fra 12 til 17 år, se preparatomtalen til Darunavir Viatrix400 mg og 800 mg tabletter.

ART-erfarne pediatrike pasienter fra 6 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 20 kg

DELPHI er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir med en lav dose ritonavir på 80 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatrike pasienter mellom 6 og 17 år og som hadde kroppsvekt på minst 20 kg. Pasientene fikk darunavir med en lav dose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger etter kroppsvekt). Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 log₁₀ fra baseline.

I studien fikk pasienter som hadde en risiko for å avbryte behandlingen på grunn av intoleranse for ritonavir mikstur (f.eks. smaksaversjon) bytte til kapselformuleringen. Av de 44 pasientene som tok ritonavir mikstur byttet 27 til 100 mg kapsler og overgikk derav den vektbaserte ritonavirdosen uten at det ble sett endringer i bivirkningsobservasjonene.

DELPHI	
Resultater ved uke 48	Darunavir/ritonavir N=80
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	47,5% (38)
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline ^b	147

^a Beregnet i følge TLOVR-algoritmen.

^b De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

I følge den TLOVR non-virologisk svikt sensurerte algoritmen opplevde 24 (30,0%) av pasientene virologisk svikt, hvorav 17 (21,3%) av pasienter fikk tilbakefall og 7 (8,8%) av pasientene ikke responderte på behandlingen.

ART-erfarne pediatrike pasienter fra 3 til < 6 år

Farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir/ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler hos 21 ART-erfarne hiv-1 smittede pediatrike pasienter fra 3 til < 6 år og som hadde kroppsvekt 10 til < 20 kg ble evaluert i en åpen, fase II studie, **ARIEL**.

Pasientene fikk et vektbasert behandlingsregime to ganger daglig: pasienter som veide 10 kg til < 15 kg fikk darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg to ganger daglig og pasienter som veide 15 kg til < 20 kg fikk darunavir/ritonavir 375/50 mg to ganger daglig. Ved uke 48, ble virologisk respons, definert som prosentandel av pasienter med bekreftet plasma viral hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, evaluert hos 16 pediatriske pasienter 15 kg til < 20 kg og 5 pediatriske pasienter 10 kg til < 15 kg som fikk darunavir/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger per kroppsvekt).

ARIEL		
Resultater uke 48	Darunavir/ritonavir	
	10 kg til < 15 kg N=5	15 kg til < 20 kg N=16
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ prosentvis endring fra baseline ^b	4	4
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline ^b	16	241

^a Beregnet i følge TLOVR algoritmen.

^b NC=F

Det er begrensede effektdata tilgjengelig hos pediatriske pasienter under 15 kg, og det kan ikke gis anbefalinger med hensyn til dosering.

Graviditet og postpartum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig eller 800/100 mg én gang daglig) i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i en klinisk studie med 36 gravide kvinner (18 i hver arm), i andre og tredje trimester og postpartum. Virologisk respons vedvarte i hele studieperioden i begge armer. Ingen overføring fra mor til barn fant sted hos barn født av de 31 forsøkspersonene som fortsatte med antiretroviral behandling til etter fødsel. Det var ingen nye klinisk relevante sikkerhetsfunns sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir hos hiv-1-smittede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darunavirs farmakokinetiske egenskaper når gitt samtidig med ritonavir er undersøkt hos friske frivillige voksne og hos hiv-1-smittede pasienter. Eksponering for darunavir var større hos de HIV-1-smittede pasientene enn hos friske frivillige. Økningen i darunavireksponering hos hiv-1-smittede pasienter sammenlignet med friske frivillige kan forklares med at høyere konsentrasjoner av surt α_1 -glykoprotein (AAG) hos hiv-1-smittede pasienter resulterte i høyere binding av darunavir til plasma-AAG og derfor høyere plasmakonsentrasjoner.

Darunavir metaboliseres primært av CYP3A. Ritonavir hemmer CYP3A, og øker derved plasmakonsentrasjoner av darunavir betydelig.

Absorpsjon

Darunavir ble hurtig absorbert etter oralt inntak. Maksimale plasmakonsentrasjoner av darunavir i nærvær av lavdose ritonavir oppnås vanligvis innen 2,5 til 4,0 timer.

Absolutt oral biotilgjengelighet av en enkeltdose på 600 mg darunavir alene var ca. 37% og økte til ca. 82% i nærvær av 100 mg ritonavir to ganger daglig. Ved å gi 100 mg ritonavir to ganger daglig sammen med en enkeltdose på 600 mg darunavir oralt, fikk darunavir ca. 14 ganger høyere systemisk eksponering enn om det ble gitt alene (se pkt. 4.4).

Ved inntak uten mat var den relative biotilgjengeligheten av darunavir i nærvær av lavdose ritonavir 30% lavere enn om det ble tatt med mat. Darunavirtabletter bør derfor tas sammen med ritonavir og

mat. Typen mat påvirker ikke darunavireksponeringen.

Distribusjon

Ca. 95% av darunavir er bundet til plasmaprotein. Darunavir binder seg hovedsakelig til plasma surt α_1 -glykoprotein.

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til darunavir alene $88,1 \pm 59,0$ l (gjennomsnitt \pm SD) og økt til $131 \pm 49,9$ l (gjennomsnitt \pm SD) når administrert sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Biotransformasjon

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at darunavir hovedsakelig gjennomgår oksidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i stor grad av CYP-systemet i leveren og nesten utelukkende av isozym CYP3A4. En ^{14}C -darunavirstudie hos friske frivillige viste at mesteparten av radioaktiviteten i plasma etter en enkeltdose på 400/100 mg darunavir og ritonavir skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 3 oksidative darunavirmetabolitter er identifisert i mennesker; alle viste aktivitet som var minst 10 ganger mindre enn darunavirs aktivitet mot villtype hiv.

Eliminasjon

Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C -darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5% og 13,9% av ^{14}C -darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2% av den administrerte dosen i feces og ca. 7,7% i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir.

Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle grupper

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt to ganger daglig hos 74 behandlingserfarne barn i alderen 6 til 17 år og med kroppsvekt på minst 20 kg, viste at den administrerte vektbaserte dosen av darunavir/ritonavir ga en darunavireksponering tilsvarende den hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig (se pkt 4.2).

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt to ganger daglig hos 14 behandlingserfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år og med kroppsvekt på minst 15 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig (se pkt 4.2).

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 12 ART-naive pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg, viste at darunavir/ritonavir 800/100 mg én daglig ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 800/100 mg éngang daglig. Samme dosering én gang daglig kan derfor brukes hos behandlingserfarne ungdom fra 12 til < 18 år, som veier minst 40 kg og som ikke har darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6$ /l (se pkt 4.2).

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

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 10 behandlingserfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på minst 14 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig (se pkt 4.2). I tillegg har farmakokinetikkmodeller og simulering av darunavireksponering hos pediatriske pasienter fra 3 til

< 18 år bekreftet darunavireksponeringen som ble observert i de kliniske studiene og tillatt identifisering av vektbaserte doseringsregimer med darunavir/ritonavir én gang daglig hos pediatriske pasienter med kroppsvekt på minst 15 kg som er ART-naive eller behandlingserfarne pediatriske pasienter uten DRV-RAMs* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2).

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

Eldre

Farmakokinetiske analyser av hiv-smittede pasienter i ulike aldersgrupper viste at darunavirs farmakokinetikk varierer lite hos pasienter i aldersintervallet (fra 18 til 75 år) vurdert hos hiv-infiserte pasienter (n=12, alder ≥ 65) (se pkt. 4.4). For pasienter over 65 år foreligger imidlertid få data.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste litt høyere darunavireksponering (16,8%) hos hiv-smittede kvinner enn menn. Denne forskjellen er ikke klinisk relevant.

Nedsatt nyrefunksjon

Massebalansestudier med ^{14}C -darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7% av den administrerte darunavirdosen skilles ut uendret i urin.

Til tross for at darunavir ikke er undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at darunavirs farmakokinetikk ikke påvirkes nevneverdig hos hiv-smittede pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 60 ml/min, n=20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering av darunavir og ritonavir (600/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n=8) og moderat (Child-Pugh Class B, n=8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55% (Child-Pugh Class A) og 100% (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. darunavir bør derfor brukes med forsiktighet. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på darunavirs farmakokinetikk er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Graviditet og postpartum

Eksponeringen av total darunavir og ritonavir etter inntak av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig og darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, var generelt lavere under graviditet sammenlignet med postpartum. De farmakokinetiske parametrene for ubundet (dvs. aktivt) darunavir ble imidlertid mindre redusert under graviditet sammenlignet med postpartum. Dette skyldes en økning av ubundet fraksjon av darunavir under graviditet sammenlignet med postpartum.

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt \pm SD)	Graviditetens andre trimester (n=12)^a	Graviditetens tredje trimester (n=12)	Postpartum (6-12 uker) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 \pm 1097	5328 \pm 1631	6659 \pm 2364
AUC_{12h} , ng.time/ml	39 370 \pm 9597	45 880 \pm 17 360	56 890 \pm 26 340
C_{min} , ng/ml ^b	1922 \pm 825	2661 \pm 1269	2851 \pm 2216

^a n=11 for AUC_{12h}

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=17)	Graviditetens tredje trimester (n=15)	Postpartum (6-12 uker) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.time/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml ^a	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Hos kvinner som fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig i graviditetens andre trimester var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 28%, 26% og 26% lavere sammenlignet med postpartum, og i graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max} , AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 18% lavere, 16% lavere og 2% høyere sammenlignet med postpartum.

Hos kvinner som fikk darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i graviditetens andre trimester var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 33%, 31% og 30% lavere sammenlignet med postpartum, og i graviditetens tredje trimester var verdiene for darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 29%, 32% og 50% lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologistudier med kun darunavir i mus, rotter og hunder og darunavir i kombinasjon med ritonavir i rotter og hunder, er gjennomført med eksponering opptil kliniske eksponeringsnivåer.

I toksikologistudier med gjentatt dosering i mus, rotter og hunder var det bare begrenset effekt av behandlingen med darunavir. Hos gnagere var de identifiserte målorganene det hematopoetiske system, koagulasjonssystemet, lever og tyreoida. En variabel, men begrenset reduksjon i parametre relatert til de røde blodlegemene ble observert sammen med økninger i aktivert partiell tromboplastintid.

Endringer ble observert i lever (hepatocytthypertrofi, vakuolisering, økning av leverenzymmer) og tyreoida (follikkelhypertrofi). Hos rotter førte kombinasjonen av darunavir og ritonavir til en liten økning i effekten på RBC-parametre, lever og tyreoida og økt insidens av "øy"-fibrose i pankreas (bare hos hannrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunder ble det ikke identifisert toksikologiske funn av betydning eller målorganer opp til eksponeringer ekvivalent til klinisk eksponering ved anbefalt dose.

I en rottestudie sank antall corpora lutea og implantasjoner i nærvær av maternell toksisitet. Ellers var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling på inntil 1000 mg/kg/dag og ved lavere eksponeringsnivåer enn det som oppnås hos mennesker ved klinisk anbefalt dose (0,5 ganger AUC). Opp til samme dosenivå var det ingen teratogene funn ved behandling med darunavir alene hos rotter og kaniner, eller ved behandling med darunavir kombinert med ritonavir hos mus. Eksponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører. Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons ("startle response") på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfallet observert hos noen dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr. Behandlingsrelatert dødelighet

ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1000 mg/kg (enkelt dose) ved 26 dagers alder, eller ved 500 mg/kg (gjentatt dosering) fra 23 til 50 dagers alder. Eksponeringen og toksisitetsprofilen var sammenlignbar med det som ble observert hos voksne rotter.

På grunn av usikkerhet rundt utviklingen av blod-hjerne barrieren og leverenzymmer hos mennesker, bør ikke darunavir med en lav dose ritonavir gis til barn under 3 år.

Darunavir ble evaluert for karsinogent potensiale ved administrering via oral sonde til mus og rotter i inntil 104 uker. Daglige doser på 150, 450 og 1000 mg/kg ble administrert til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg ble administrert til rotter. Doserelatert økning i insidensen av hepatocellulært adenom og karsinom ble observert hos både hanner og hunner i begge arter. Hos hannrotter ble thyreoidea follikkelcelleadenom påvist. Administrering av darunavir forårsaket ingen statistisk signifikant økning i insidensen av noen andre benigne eller maligne neoplasmer hos verken mus eller rotter. Hepatocellulære- og thyreoideatumorer observert hos gnagere antas å være av begrenset relevans for mennesker. Gjentatt administrering av darunavir til rotter forårsaket induksjon av mikrosomale leverenzymmer og økt eliminering av thyreoideahormoner. Dette predisponerer rotter, men ikke mennesker, for thyreoideaneoplasmer. Systemisk eksponering overfor darunavir (basert på AUC) ved de høyeste testede dosene var mellom 0,4 og 0,7 ganger (mus) og 0,7 og 1 gang (rotter) relativt til hva som ble observert ved anbefalte terapeutiske doser hos mennesker.

Etter 2 års administrering av darunavir med eksponering tilsvarende eller lavere enn human eksponering ble nyreforandringer observert hos mus (nefroser) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

I en serie *in vitro*- og *in vivo*-tester, inkludert reversmutasjonstest i bakterier (Ames), kromosomaberrasjon i humane lymfocytter og *in vivo*-mikronukleustest hos mus var darunavir verken mutagent eller genotoksisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon
Natriumstivelsesglykolat
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Oppbevaringstid etter anbrudd av HDPE-flasken: 100 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Darunavir Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter
PVC/PE/PVDC-Al blisterpakning som inneholder 480 tabletter og 480 x 1 tabletter. Kaldformet PVC/Al/OAP-Al blisterpakning som inneholder 480 tabletter og 480 x 1 tabletter. HDPE-flaskepakning med PP-skrukork, som inneholder 480 tabletter.

Darunavir Viatris 150 mg filmdrasjerte tabletter
PVC/PE/PVDC-Al blisterpakning som inneholder 240 tabletter og 240 x 1 tabletter. Kaldformet PVC/Al/OAP-Al blisterpakning som inneholder 240 tabletter og 240 x 1 tabletter. HDPE-flaskepakning med PP-skrukork, som inneholder 60 og 240 tabletter.

Darunavir Viatris 300 mg filmdrasjerte tabletter
PVC/PE/PVDC-Al blisterpakning som inneholder 30, 60 og 120 tabletter og 120 x 1 tabletter. Kaldformet PVC/Al/OAP-Al blisterpakning som inneholder 30, 60 og 120 tabletter og 120 x 1 tabletter. HDPE-flaskepakning med PP-skrukork, som inneholder 30 og 120 tabletter.

Darunavir Viatris 600 mg filmdrasjerte tabletter
PVC/PE/PVDC-Al blisterpakning som inneholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter. Kaldformet PVC/Al/OAP-Al blisterpakning som inneholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter. HDPE-flaskepakning med PP-skrukork, som inneholder 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Darunavir Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1140/001

EU/1/16/1140/002

EU/1/16/1140/003

EU/1/16/1140/004

EU/1/16/1140/005

Darunavir Viatris 150 mg film-coated tablets

EU/1/16/1140/006

EU/1/16/1140/007

EU/1/16/1140/008

EU/1/16/1140/009

EU/1/16/1140/010

EU/1/16/1140/011

Darunavir Viatris 300 mg film-coated tablets

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

Darunavir Viatris 600 mg film-coated tablets

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2017

Dato for siste fornyelse: 16. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmdrasjerte.
Darunavir Viatris 800 mg tabletter, filmdrasjerte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Darunavir Viatris 400 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir.

Darunavir Viatris 800 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Darunavir Viatris 400 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvite til offwhite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter ca. 19,2 mm × 9,6 mm, preget med «M» på den ene siden og «DV4» på den andre siden.

Darunavir Viatris 800 mg filmdrasjerte tabletter

Tablett, filmdrasjert.

Hvite til offwhite, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter ca. 21,2 mm x 10,6 mm, preget med «M» på den ene siden og «DV8» on the other side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Darunavir administrert samtidig med lav dose ritonavir, er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av pasienter med humant immunsviktivirus (hiv-1)-infeksjon.

Darunavir administrert samtidig med kobicistat er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av humant immunsviktivirus (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (12 år og eldre, som veier minst 40 kg) (se pkt. 4.2).

Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå egnede doseringer til behandling av hiv-1-infeksjoner hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 år og med minst 40 kg kroppsvekt som er:

- naive for antiretroviral behandling (ART) (se pkt. 4.2).
- ART-erfarne uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celledtall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$. Når det vurderes å sette i gang behandling med darunavir hos slike ART-erfarne pasienter, bør genotypetesting være rettleidende for bruk av darunavir (se pkt. 4.2, 4.3, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hiv-infeksjon. Etter at behandlingen med darunavir er påbegynt, skal pasienten informeres om å ikke endre doseringen, doseringsform eller avbryte behandlingen uten å ha diskutert med helsepersonell.

Interaksjonsprofilen til darunavir avhenger av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Darunavir kan derfor ha forskjellige kontraindikasjoner og anbefalinger vedrørende legemidler som brukes samtidig avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Dosering

Darunavir må alltid gis oralt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatmtalen for kobicistat eller ritonavir må derfor leses før behandling med darunavir igangsettes. Kobicistat er ikke indisert til bruk i regimer som gis to ganger daglig eller til bruk i den pediatriske populasjonen under 12 år som veier mindre enn 40 kg.

ART-naive voksne pasienter

Anbefalt darunavir-dose er 800 mg én gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig eller ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid. Darunavir Viatrix 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

ART-erfarne voksne pasienter

Anbefalt dosering er som følger:

- Hos ART-erfarne pasienter uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.1) kan det benyttes 800 mg én gang daglig, tatt sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig eller ritonavir 100 mg én gang daglig, i forbindelse med måltid. Darunavir 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1-genotypetesting ikke er tilgjengelig, er anbefalt darunavir-dose 600 mg to ganger daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg to ganger daglig, i forbindelse med måltid. Se preparatmtale for Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg tabletter.

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

ART-naive pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)

Anbefalt darunavir-dose er 800 mg en gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg en gang daglig i forbindelse med et måltid eller 800 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig i forbindelse med et måltid (hos ungdom 12 år og eldre). Darunavir Viatrix 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 800 mg. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med darunavir hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

ART-erfarne pediatriske pasienter (3-17 år og med en kroppsvekt på minst 40 kg)

Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med darunavir hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Følgende dosering anbefales:

- Hos ART-erfarne pasienter uten DRV-RAMs* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.1), kan darunavir 800 mg én gang daglig, tatt sammen med ritonavir 100 mg én gang daglig i forbindelse med måltid eller 800 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig i forbindelse med et måltid (hos ungdom 12 år og eldre), benyttes. Darunavir Viatrix 400 mg og 800 mg tabletter kan brukes for å oppnå en dosering på 800 mg. Dosen av kobicistat som skal brukes sammen med darunavir hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.
- Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1 genotyping ikke er tilgjengelig, se preparatmtale for Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter.

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

Råd ved glemte doser

Hvis en manglende dose med darunavir og/eller kobicistat eller ritonavir én gang daglig oppdages

innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med darunavir og kobicistat eller ritonavir sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette ble oppdaget senere enn 12 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Denne rettledningen er basert på darunavirs halveringstid i nærvær av kobicistat eller ritonavir og det anbefalte doseringsintervallet på ca. 24 timer.

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatrix med kobicistat eller ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter inntak av legemidlet, trenger ikke pasienten ta en ny dose darunavir Viatrix med kobicistat eller ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Spesielle grupper

Eldre personer

Begrenset informasjon er tilgjengelig for denne populasjonen og darunavir skal derfor brukes med forsiktighet i denne aldersgruppen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Darunavir metaboliseres av det hepatiske systemet. Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med mild (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon. Darunavir bør imidlertid brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Det finnes ikke farmakokinetiske data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan føre til økt eksponering av darunavir og forverring av sikkerhetsprofilen. Darunavir må derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Kobicistat er ikke undersøkt hos dialysepasienter, og det kan derfor ikke gis noen anbefalinger vedrørende bruk av darunavir/kobicistat hos disse pasientene.

Kobicistat hemmer tubulær sekresjon av kreatinin og kan gi en liten økning i serumkreatinin og en liten reduksjon i kreatininclearance. Bruk av kreatininclearance som estimat for nyrekapasitet kan derfor være villedende. Behandling med kobicistat som farmakokinetisk forsterker for darunavir bør derfor ikke innledes hos pasienter med kreatininclearance under 70 ml/min, dersom et legemiddel som gis samtidig krever dosejustering basert på kreatininclearance: f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoprosil (som fumarat, fosfat eller suksinat) eller adefovirdipivoksil.

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Pediatrisk populasjon

Darunavir bør ikke brukes til barn

- under 3 år grunnet forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3) eller
- med kroppsvekt under 15 kg da dosen for denne populasjonen ikke er fastslått hos et tilstrekkelig antall pasienter (se pkt. 5.1).

Darunavir tatt sammen med kobicistat skal ikke brukes til barn i alderen 3 til 11 år som veier < 40 kg, da dosen av kobicistat som skal brukes hos disse barna ikke har blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.3).

Darunavir Viatrix 400 og 800 mg tabletter er ikke egnet for denne pasientgruppen. Andre legemiddelformer er tilgjengelige, se preparatomtale for Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter.

Graviditet og postpartum

Ingen dosejustering kreves for darunavir/ritonavir under graviditet og postpartum. Darunavir/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle

risikoen (se pkt. 4.4, 4.6 og 5.2).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medførte lav darunavireksponering (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med Darunavir/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Darunavir/kobicistat skal bytte till et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6). Darunavir/ritonavir kan vurderes som et alternativ.

Administrasjonsmåte

Pasienter bør instrueres til å ta darunavir sammen med kobicistat eller lavdose ritonavir innen 30 minutter etter et avsluttet måltid. Type mat påvirker ikke darunavireksponering (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig behandling med følgende legemidler på grunn av forventet reduksjon i plasmakonsentrasjoner av darunavir, ritonavir og kobicistat samt faren for tap av terapeutisk effekt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat:

- Kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.5).
- De sterke CYP3A-inducere rifampicin og naturlegemidler som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*). Samtidig bruk forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir, ritonavir og kobicistat, noe som kan medføre tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gjelder darunavir forsterket med kobicistat, ikke forsterket med ritonavir:

- Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon enn darunavir forsterket med ritonavir. Samtidig bruk av sterke CYP3A-inducere er kontraindisert, da disse kan redusere eksponeringen av kobicistat og darunavir og medføre tap av terapeutisk effekt. Sterke CYP3A-inducere inkluderer f.eks. karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat hemmer eliminering av virkestoffer som er sterkt avhengige av CYP3A for clearance, noe som medfører økt eksponering av legemidlet som gis samtidig. Samtidig behandling med slike legemidler som er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser ved økte plasmakonsentrasjoner er derfor kontraindisert (gjelder darunavir forsterket med ritonavir eller kobicistat. Disse virkestoffene inkluderer f.eks.:

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- ergotalkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin)
- elbasvir/grazoprevir
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil - brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)

- tikagrelor (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Regelmessig vurdering av virologisk respons anbefales. Resistenstesting bør foretas ved manglende eller tap av virologisk respons.

Darunavir 400 mg og 800 mg må alltid gis oralt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir som en farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.2). Preparatomtalen for kobicistat eller ritonavir må derfor leses før behandling med darunavir igangsettes.

Økning av ritonavirdosen ut over den som anbefales i pkt. 4.2, påvirket ikke darunavirkonsentrasjoner nevneverdig. Det anbefales ikke å endre dosen av kobicistat eller ritonavir.

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α_1 -glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig og indikativ for metningsgrad av bindingen. Det kan derfor ikke utelukkes at det skjer en proteinfortrengning av legemidler som i høy grad er bundet til surt α_1 -glykoprotein (se pkt. 4.5).

ART-erfarne pasienter – dosering én gang daglig

Darunavir brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA $\geq 100\ 000$ kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2). Kombinasjon med annen optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) enn ≥ 2 NRTIs er ikke undersøkt hos denne populasjonen. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Darunavir anbefales ikke til pediatriske pasienter under 3 år eller med kroppsvekt under 15 kg (se pkt. 4.2 og 5.3).

Graviditet

Darunavir/ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen. Det bør utvises forsiktighet hos gravide kvinner som samtidig bruker andre legemidler som kan redusere darunavireksponeringen ytterligere (se pkt. 4.5 og 5.2).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig i andre og tredje trimester er vist å medføre lav darunavireksponering, med en reduksjon på ca. 90 % i C_{\min} -nivå (se pkt. 5.2). Kobicistatnivået faller og gir ikke nødvendigvis tilstrekkelig forsterking. Den betydelige reduksjonen i darunavireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for overføring av hiv-infeksjon fra mor til barn. Behandling med Darunavir/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet og kvinner som blir gravide under behandling med Darunavir/kobicistat skal bytte et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Darunavir gitt med en lav dose ritonavir kan vurderes som et alternativ

Eldre

På grunn av begrenset erfaring med darunavir hos pasienter ≥ 65 år, bør man være forsiktig med å bruke darunavir hos eldre. Økt forekomst av nedsatt leverfunksjon og annen samtidig sykdom og behandling hos denne aldersgruppen bør tas i betraktning (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hudreaksjoner

I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) er det rapportert alvorlige hudreaksjoner, som kan ledsages av feber og/eller transaminaseøkninger, hos 0,4% av pasientene.

DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1%), og toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert etter markedsføring. Darunavir skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

Utslett forekom oftere hos behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir/ritonavir + raltegravir enn hos pasienter som fikk darunavir/ritonavir uten raltegravir eller raltegravir uten darunavir (se pkt. 4.8).

Darunavir inneholder en sulfonamid. Darunavir bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi.

Levertoksitet

Legemiddelindusert hepatitt (f.eks. akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt) er rapportert med darunavir. I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n=3063) ble hepatitt rapportert hos 0,5% av pasientene som fikk antiretroviral kombinasjonsbehandling med darunavir/ritonavir. Pasienter med underliggende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt B eller C, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller der hepatitt B eller C også behandles med antivirale midler, bør relevant produktinformasjon for disse legemidlene konsulteres.

Relevante laboratorieprøver bør tas før oppstart av behandling med darunavir brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir, og pasienter bør overvåkes under behandling. Økt ASAT/ALAT-måling bør vurderes hos pasienter med underliggende kronisk hepatitt, cirrhose og pasienter med transaminaseøkning før behandlingsstart, spesielt de første månedene med behandling med darunavir brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir.

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali) hos pasienter som bruker darunavir brukt i kombinasjon med kobicistat eller lavdose ritonavir, bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående.

Pasienter med annen samtidig sykdom

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av darunavir er ikke avklart hos pasienter med alvorlig leversykdom, og darunavir er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. På grunn av økning i plasmakonsentrasjonen av ubundet darunavir bør darunavir brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer kreves for darunavir/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem. Det kreves derfor ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2). Kobicistat er ikke undersøkt hos dialysepasienter, og det kan derfor ikke gis noen anbefalinger vedrørende bruk av darunavir/kobicistat hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Kobicistat reduserer estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Dette bør tas hensyn til dersom darunavir gis sammen med kobicistat til pasienter hvor estimert kreatininclearance brukes til å justere dosen av legemidler som gis samtidig (se pkt. 4.2 og preparatomtalen for kobicistat).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastslå om samtidig bruk av tenofoviridisoproksil og kobicistat er forbundet med en større risiko for nyrebivirkninger sammenlignet med regimer som

omfatter tenofoviridisoproksil uten kobicistat.

Pasienter med hemofili

Økt blødning er rapportert, inkludert spontane hudhematomer og hemartrose hos proteasehemmer-behandlede pasienter med hemofili type A og B. Hos noen pasienter ble det gitt ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandling med proteasehemmere eller behandling ble reintrodusert hvis den var blitt avbrutt. En kausal sammenheng er foreslått, til tross for at virkningsmekanismen ikke er avklart. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langsiktig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART) selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkluderer kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de har verkende og smertefulle ledd, stive ledd, eller har vanskelig for å bevege seg.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt som skal begynne med kombinert antiretroviral behandling (CART), kan inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som *Pneumocystis carinii*). Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Legemiddelinteraksjoner

Flere av interaksjonsstudiene har blitt utført med darunavir i lavere doser enn anbefalt. Effektene på legemidler som administreres samtidig kan dermed være underestimerte, og klinisk overvåking av sikkerhet kan være indisert. For fullstendig informasjon om interaksjoner med andre legemidler, se pkt. 4.5.

Farmakokinetisk forsterker og legemidler som brukes samtidig

Darunavir har forskjellige interaksjonsprofiler avhengig av om forbindelsen forsterkes med ritonavir eller kobicistat:

- Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon: samtidig bruk av darunavir/kobicistat og sterke CYP3A-inducere er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3), og samtidig bruk av moderate CYP3A-inducere er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Bruk av darunavir/ritonavir eller darunavir/kobicistat samtidig med lopinavir/ritonavir, rifampicin eller

- naturlegemidler som inneholder Johannesurt, *Hypericum perforatum*, er kontraindisert (se pkt. 4.5).
- I motsetning til ritonavir har kobicistat ingen induserende effekt på enzymer eller transportproteiner (se pkt. 4.5). Ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker, kreves forsiktighet de to første behandlingssukene med darunavir/kobicistat, spesielt dersom dosen av legemidler som gis samtidig har blitt titrert eller justert mens ritonavir ble brukt som farmakoforsterker. En dosereduksjon av legemidlet som gis samtidig kan være nødvendig i slike tilfeller.

Efavirenz i kombinasjon med forsterket darunavir kan medføre suboptimal darunavir C_{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes. Se preparatomtaler for Darunavir Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg og 600 mg tabletter (se pkt. 4.5).

Darunavir tabletter inneholder paraoransje FCF (E110) som kan forårsake en allergisk reaksjon.

Livstruende og fatale legemiddelinteraksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke hemmere av CYP3A- og P-glycoprotein (P-gp) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Darunavir Viatrix inneholder natrium

Darunavir Viatrix 400 mg og 800 mg filmdrasjerte tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsprofilen til darunavir kan variere avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Anbefalingene som gis vedrørende samtidig bruk av darunavir og andre legemidler kan derfor variere avhengig av om darunavir forsterkes med ritonavir eller kobicistat (se pkt. 4.3 og 4.4), og det kreves også forsiktighet i starten av behandlingen ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker darunavireksponering (ritonavir som farmakoforsterker)

Darunavir og ritonavir metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance av darunavir og ritonavir og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av disse forbindelsene og følgelig av darunavir, noe som medfører tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens (se pkt. 4.3 og 4.4). CYP3A-inducere som er kontraindisert omfatter rifampicin, johannesurt og lopinavir.

Bruk av darunavir og ritonavir samtidig med andre legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance av darunavir og ritonavir og føre til økte plasmakonsentrasjoner av darunavir og ritonavir. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere er ikke anbefalt og forsiktighet er påkrevd. Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under (f.eks. indinavir, antimykotika av azoltypen, slik som klotrimazol).

Legemidler som påvirker darunavireksponering (kobicistat som farmakoforsterker)

Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A, og samtidig bruk av CYP3A-inducere kan derfor medføre subterapeutisk plasmaeksponering av darunavir. Darunavir forsterket med kobicistat er mer følsomt for CYP3A-induksjon enn ritonavirforsterket darunavir: samtidig bruk av darunavir/kobicistat og legemidler som er sterke CYP3A-inducere (f.eks. johannesurt, rifampicin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av darunavir/kobicistat og svake til moderate CYP3A-inducere (f.eks. efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikason og bosentan) er ikke anbefalt (se interaksjonstabell under).

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere gjelder samme anbefalinger uavhengig av om

darunavir er forsterket med ritonavir eller med kobicistat (se avsnitt over).

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med ritonavir

Darunavir og ritonavir hemmer CYP3A, CYP2D6 og P-gp. Samtidig bruk av darunavir/ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og/eller CYP2D6 eller transporteres av P-gp kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger.

Darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir må ikke kombineres med legemidler som er sterkt avhengig av CYP3A for clearance, og som ved økt systemisk eksponering forbindes med alvorlige og/eller livstruende hendelser (smalt terapeutisk vindu) (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av darunavir/ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, kan føre til redusert plasmakonsentrasjoner av disse aktive metabolittene, noe som potensielt kan føre til tap av deres terapeutiske effekt (se interaksjonstabellen nedenfor).

Den totale farmakokinetiske forsterkningseffekten av ritonavir utgjorde en ca. 14 ganger økning i systemisk eksponering av darunavir etter inntak av én enkelt oral dose på 600 mg darunavir sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig. Darunavir må derfor bare brukes i kombinasjon med en farmakokinetisk forsterker (se pkt. 4.4 og 5.2).

En klinisk studie hvor en blanding av legemidler som metaboliseres av cytokromene CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 ble benyttet, viste en økning i CYP2C9- og CYP2C19-aktivitet og en hemming av CYP2D6-aktivitet ved tilstedeværelse av darunavir/ritonavir. Dette kan tilskrives tilstedeværelsen av lavdose ritonavir. Samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2D6 (som flekainid, propafenon, metoprolol) kan føre til økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir med legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C9 (som warfarin) og CYP2C19 (som metadon) kan føre til lavere systemisk eksponering av slike legemidler, noe som kan redusere eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Selv om effektene på CYP2C8 kun er studert *in vitro*, kan samtidig administrasjon av darunavir og ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP2C8 (som paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) redusere den systemiske eksponeringen av slike legemidler, noe som kan redusere eller forkorte deres terapeutiske effekt.

Ritonavir hemmer transportproteinene P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3, og samtidig bruk av substrater for disse transportproteinene kan medføre økt plasmakonsentrasjon av disse forbindelsene (f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin, statiner og bosentan, se interaksjonstabellen under).

Legemidler som kan påvirkes av darunavir forsterket med kobicistat

Anbefalingene for darunavir forsterket med ritonavir tilsvarende anbefalingene for darunavir forsterket med kobicistat med hensyn til substrater for CYP3A4, CYP2D6, P-glykoprotein, OATP1B1 og OATP1B3 (se kontraindikasjonene og anbefalingene i avsnittet over). Kobicistat 150 mg gitt sammen med darunavir 800 mg én gang daglig øker darunavirs farmakokinetiske parametre på tilsvarende måte som ritonavir (se pkt. 5.2).

I motsetning til ritonavir induserer ikke kobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. For ytterligere informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Interaksjonstabell

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Flere av interaksjonsstudiene (indikert med # i tabellen under) er utført ved lavere darunavirdoser enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering). Effektene på legemidler tatt samtidig kan derfor være underestimert og klinisk monitorering av sikkerhet kan være nødvendig.

Interaksjonsprofilen til darunavir er avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Darunavir kan derfor ha forskjellige anbefalinger for legemidler som brukes samtidig avhengig av om darunavir forsterkes med ritonavir eller kobicistat. Ingen av interaksjonsstudiene presentert i tabellen har blitt utført med darunavir forsterket med kobicistat. Samme anbefalinger gjelder, hvis ikke annet er spesifisert. For ytterligere informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Interaksjoner mellom darunavir/ritonavir og antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er oppført i tabellen under. For hver farmakokinetikkparameter er pilens retning basert på om 90% av konfidensintervallet for det geometriske gjennomsnittet er innenfor (\leftrightarrow), under (\downarrow) eller over (\uparrow) 80-125% variasjonsbredden (ikke bestemt som "ND" (not determined)).

I tabellen under er spesifikk farmakokinetisk forsterker spesifisert når anbefalingene er forskjellige. Når anbefalingene er like for darunavir gitt sammen med en lav dose ritonavir eller kobicistat, brukes betegnelsen "forsterket darunavir".

Eksempler på legemiddelinteraksjoner i listen under er ikke fullstendig. Derfor bør preparatomtalen for hver legemiddelsubstans som administreres samtidig med darunavir konsulteres for informasjon relatert til metabolisme, interaksjonsveier, potensielle risiki, og spesifikke forholdsregler for samtidig administrasjon.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
<i>Integraseoverføringshemmere</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C_{24h} \downarrow 38% dolutegravir C_{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Ved sammenligning på tvers av studier med historiske farmakokinetikkdata	Forsterket darunavir og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.
Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. Forsterket darunavir og raltegravir kan brukes uten dosejustering.
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg én gang daglig	didanosin AUC \downarrow 9% didanosin C_{min} ND didanosin C_{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C_{min} \leftrightarrow darunavir C_{max} \leftrightarrow	Kombinasjonen av forsterket darunavir og didanosin kan brukes uten dosejustering. Didanosin skal administreres på tom mage, så det skal derfor gis 1 time før eller 2 timer etter forsterket darunavir gitt med mat.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Tenofoviridisoprosil 245 mg én gang daglig [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir fra effekt på MDR-1-transport i renale tubuli)	Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når forsterket darunavir gis i kombinasjon med tenofoviridisoprosil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler. Darunavir gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av tenofoviridisoprosil.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med forsterket darunavir.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Ikke undersøkt. Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene zidovudin, emtricitabin, stavudin og lamivudin, som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene; og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP450, forventes ingen interaksjoner når disse NRTI-preparatene gis samtidig med forsterket darunavir.	Forsterket darunavir kan bli gitt samtidig med disse NRTIs uten dosejustering. Darunavir gitt sammen med kobicistat reduserer kreatininclearance. Se pkt. 4.4 dersom kreatininclearance brukes til dosejustering av emtricitabin eller lamivudin.
Ikke-nukleo(s)tid revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg én gang daglig	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz fra CYP3A-hemming) (↓ darunavir fra CYP3A-induksjon)	Økt eksponering av efavirenz etter inntak av efavirenz og darunavir med en lav dose ritonavir kan føre til toksiske effekter på sentralnervesystemet og klinisk monitorering kan være nødvendig. Efavirenz i kombinasjon med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig kan medføre suboptimal darunavir C _{min} . Hvis efavirenz skal brukes i kombinasjon med darunavir/ritonavir, bør doseringen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig brukes (se pkt. 4.4). Bruk samtidig med darunavir gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Etravirin 100 mg to ganger daglig	etravirin AUC ↓ 37% etravirin C _{min} ↓ 49% etravirin C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir med en lav dose ritonavir og etravirin 200 mg to ganger daglig kan brukes uten dosejustering. Bruk samtidig med darunavir gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Nevirapin 200 mg to ganger daglig	nevirapin AUC ↑ 27% nevirapin C _{min} ↑ 47% nevirapin C _{max} ↑ 18% #darunavir: konsentrasjoner var i samsvar med historiske data (↑ nevirapin fra CYP3A-hemming)	Darunavir med en lav dose ritonavir og nevirapin kan brukes uten dosejusteringer. Bruk samtidig med darunavir gitt sammen med kobicistat er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
Rilpivirin 150 mg én gang daglig	rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	Forsterket darunavir og rilpivirin kan brukes uten dosejusteringer.
<i>-HivProteasehemmere –(PI)–uten samtidig administrering av en lav dose ritonavir †</i>		
Atazanavir 300 mg én gang daglig	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: sammenligning av atazanavir/ritonavir 300/100 mg. én gang daglig vs. atazanavir 300 mg én gang daglig i kombinasjon med darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Darunavir; sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig i kombinasjon med atazanavir 300 mg én gang daglig	Darunavir med en lav dose ritonavir og atazanavir kan brukes uten dosejusteringer. Darunavir gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).
Indinavir 800 mg to ganger daglig	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: sammenligning av indinavir/ritonavir 800/100 mg to ganger daglig vs. indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med indinavir 800 mg to ganger daglig	Ved samtidig bruk med darunavir og en lav dose ritonavir, kan det være nødvendig å justere dosen av indinavir fra 800 mg to ganger daglig til 600 mg to ganger daglig i tilfelle intoleranse. Darunavir gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Sakinavir 1000 mg to ganger daglig	# darunavir AUC ↓ 26% # darunavir C _{min} ↓ 42% # darunavir C _{max} ↓ 17% # sakinavir AUC ↓ 6% # sakinavir C _{min} ↓ 18% # sakinavir C _{max} ↓ 6% Sakinavir: sammenligning av sakinavir/ritonavir 1000/100 mg to ganger daglig vs. sakinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg to ganger daglig Darunavir: sammenligning av darunavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig vs. darunavir/ritonavir 400/100 mg i kombinasjon med sakinavir 1000 mg to ganger daglig	Det anbefales ikke å kombinere darunavir og en lav dose ritonavir med sakinavir. Darunavir gitt sammen med kobicistat skal ikke brukes i kombinasjon andre antiretrovirale legemidler som krever farmakoforsterkning i form av samtidig bruk av en CYP3A4-hemmer (se pkt. 4.5).
Hiv-Proteasehemmere (PIs) – gitt sammen med en lav dose ritonavir[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg to ganger daglig	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 2 % 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% [‡] basert på verdier som ikke er dose-normaliserte	På grunn av en reduksjon i eksponeringen (AUC) for darunavir på 40% er ikke hensiktsmessige doser av kombinasjonen fastslått. Samtidig bruk av forsterket darunavir og kombinasjonspreparatet lopinavir/ritonavir er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglig	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% darunavir/ritonavir konsentrasjonene var i overensstemmelse med tidligere data.	Dosen av maraviroc bør være 150 mg to ganger daglig når gitt samtidig med forsterket darunavir.
α1-ADRENORESEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Basert på teoretiske vurderinger forventes darunavir å øke plasmakonsentrasjonene av alfuzosin. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Ikke undersøkt. Alfentanils metabolisme medieres av CYP3A, og kan dermed hemmes av forsterket darunavir.	Samtidig bruk av forsterket darunavir kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Forsiktighet er påkrevd og monitorering av terapeutisk konsentrasjon, hvis mulig, anbefales for disse antiarytmika ved samtidig bruk av forsterket darunavir. Samtidig bruk av forsterket darunavir og amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Digoksin 0,4 mg enkeltdose	digoksin AUC ↑ 61% digoksin C _{min} ND digoksin C _{max} ↑ 29% (↑ digoksin fra en mulig hemming av P-gp)	Siden digoksin har et smalt terapeutisk vindu, anbefales lavest mulig startdose digoksin i de tilfeller der digoksin gis samtidig til pasienter som får behandling med forsterket darunavir. Digoksin dosen bør titreres forsiktig for å få den ønskede kliniske effekten mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin 500 mg to ganger daglig	klaritromycin AUC ↑ 57% klaritromycin C _{min} ↑ 174% klaritromycin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH- klaritromycin konsentrasjoner var ikke detekterbare når kombinert med darunavir/ritonavir. (↑klaritromycin pga. CYP3A-hemming og mulig P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin gis samtidig med forsterket darunavir. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtale for klaritromycin vedrørende anbefalt dose.
ANTIKOAGULANTIA /PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket darunavir og disse antikoagulantia kan øke konsentrasjoner av antikoagulanten. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Samtidig bruk av forsterket darunavir og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Dabigatraneteksilat Edoksaban	<p>dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 72 % dabigatran C_{max} ↑ 64 %</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 18 % dabigatran C_{max} ↑ 22 %</p> <p><u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C_{max} ↑ 164 %</p> <p><u>darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C_{max} ↑ 99 %</p>	<p>Darunavir/ritonavir: Klinisk monitorering og/eller dosereduksjon av DOAK bør vurderes når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med darunavir/ritonavir.</p> <p>Darunavir/kobicistat: Klinisk monitorering og dosereduksjon er nødvendig når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med darunavir/kobicistat.</p>
Tikagrelor	<p>Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av forsterket darunavir og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).</p> <p>Ikke undersøkt.</p>	Samtidig bruk av forsterket darunavir eller tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjons-hemmende aktivitet.	Samtidig bruk av klopidogrel og forsterket darunavir er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshekkere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales.
Warfarin	Ikke undersøkt. Warfarinkonsentrasjoner kan påvirkes når tatt samtidig med forsterket darunavir.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin kombineres med forsterket darunavir.
ANTIPILEPTIKA		
Fenobarbital Fenytoin	Ikke undersøkt. Fenobarbital og fenytoin forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og dets farmakoforsterker. (induksjon av CYP450 enzymer)	<p>Darunavir gitt samtidig med en lav dose ritonavir, bør ikke brukes sammen med disse legemidlene.</p> <p>Bruk av disse legemidlene sammen med darunavir/kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Karbamazepin 200 mg to ganger daglig	karbamazepin AUC ↑ 45% karbamazepin C _{min} ↑ 54% karbamazepin C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Dosejustering anbefales ikke for darunavir/ritonavir. Dersom det er behov for å kombinere darunavir/ritonavir og karbamazepin bør pasientene monitoreres for mulige karbamazepinrelaterte bivirkninger. Karbamazepinkonsentrasjonene bør monitoreres og dosen bør titreres for å oppnå adekvat respons. Basert på funnene kan det være nødvendig å redusere karbamazepindosen med 25% til 50% ved samtidig bruk av darunavir/ritonavir. Bruk av karbamazepin sammen med darunavir gitt sammen med kobicistat er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klonazepam	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av forsterket darunavir og klonazepam kan øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir med klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroksetin 20 mg én gang daglig Sertralin 50 mg én gang daglig Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	paroksetin AUC ↓ 39% paroksetin C _{min} ↓ 37% paroksetin 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} ↔ I motsetning til disse data for darunavir/ritonavir, kan darunavir/kobicistat øke plasmakonsentrasjoner av disse antidepressiva (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming). Samtidig bruk av forsterket darunavir og disse antidepressiva kan øke konsentrasjoner av antidepressivumet. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Hvis antidepressiva gis samtidig med forsterket darunavir, anbefales en dosetitrering av antidepressivumet basert på klinisk vurdering av antidepressiv respons. I tillegg bør pasienter som står på en stabil dose av disse antidepressiva og som begynner behandling med forsterket darunavir monitoreres for antidepressiv respons. Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og disse antidepressiva, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Ikke undersøkt. Basert på teoretiske vurderinger forventes darunavir gitt sammen med kobicistat å øke plasmakonsentrasjonen av metformin. (MATE1-hemming)	Tett pasientoppfølging og dosejustering av metformin anbefales hos pasienter som tar darunavir sammen med kobicistat. (gjelder ikke darunavir gitt sammen med ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og forsterket darunavir er kontraindisert

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTIMYKOTIKA		
Vorikonazol	Ikke undersøkt. Ritonavir kan senke vorikonazolplasmakonsentrasjoner. (induksjon av CYP450 enzymer) Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller reduseres ved samtidig bruk av darunavir gitt sammen med kobicistat. (hemming av CYP450-enzymet)	Vorikonazol bør ikke gis sammen med forsterket darunavir bortsett fra når bruken er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
Flukonazol Isavukonazol Itrakonazol Posakonazol Klotrimazol	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjoner av antimykotika, og posakonazol, isavukonazol, itrakonazol eller flukonazol kan øke darunavirkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming) Ikke undersøkt. Samtidig systemisk bruk av klotrimazol og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til darunavir og/eller klotrimazol. darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (basert på populasjonsbasert farmakokinetikkmodell)	Forsiktighet bør utvises og klinisk monitorering anbefales. Når det er nødvendig med samtidig bruk bør den daglige itrakonazoldosen ikke overstige 200 mg.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av kolkisin og forsterket darunavir kan øke kolikisineksponeringen. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med forsterket darunavir er nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er kolkisin gitt sammen med forsterket darunavir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIMALARIA MIDLER		
Artemeter/ Lumefantrin 80/480 mg, 6 doser ved 0, 8, 24, 36, 48, og 60 timer	artemeter AUC ↓ 16% artemeter C _{min} ↔ artemeter C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrin AUC ↑ 175% lumefantrin C _{min} ↑ 126% lumefantrin C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Kombinasjonen av forsterket darunavir og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejusteringer; men på grunn av økningen i lumefantrin-eksponering, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin Rifapentin	Ikke undersøkt. Rifapentin og rifampicin er sterke inducere av CYP3A og har vist å forårsake betydelig reduksjon av konsentrasjonene av andre proteasehemmere som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling (CYP450 enzyminduksjon). Forsøk på å løse den reduserte eksponeringen ved å øke dosen av andre proteasehemmere med ritonavir førte til økt frekvens av leverbivirkninger med rifampicin.	Kombinasjon av rifapentin og forsterket darunavir er ikke anbefalt. Samtidig bruk av rifampicin og forsterket darunavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin 150 mg én gang hver andre dag	<p>rifabutin AUC** ↑ 55%</p> <p>rifabutin C_{min}** ↑ ND</p> <p>rifabutin C_{max}** ↔</p> <p>darunavir AUC ↑ 53%</p> <p>darunavir C_{min} ↑ 68%</p> <p>darunavir C_{max} ↑ 39%</p> <p>** summen av de aktive delene av rifabutin (modersubstansen + 25-O-desacetylmetabolitten)</p> <p>Interaksjonsstudien viste en sammenlignbar daglig systemisk eksponering av rifabutin ved behandling med 300 mg én gang daglig og behandling med 150 mg én gang hver andre dag i kombinasjon med darunavir/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig) med omtrent en 10 ganger økning i den daglige eksponeringen av den aktive metabolitten 25-O-desacetylrifabutin. Videre er AUC til begge de aktive delene av rifabutin (modersubstansen og 25-O-desacetylmetabolitten) økt med 1,6 ganger, mens C_{max} forble sammenlignbar.</p> <p>Data for sammenligning med en dose på 150 mg én gang daglig som referansedose mangler.</p> <p>(Rifabutin er en inducer og et substrat for CYP3A). En økning av den systemiske eksponeringen av darunavir ble observert når darunavir/ritonavir 100 mg ble gitt samtidig med rifabutin (150 mg én gang hver andre dag).</p>	<p>En dosereduksjon av rifabutin på 75% av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg én gang hver andre dag) og økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger er nødvendig hos pasienter som får kombinasjonen med darunavir gitt sammen med ritonavir. Ved eventuelle sikkerhetsproblemer kan en ytterligere økning i doseringsintervallet for rifabutin og/eller monitorering av rifabutinkonsentrasjoner vurderes. Det bør også tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter.</p> <p>Med bakgrunn i sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir, rettferdiggjør ikke denne økningen i darunavireksponeringen en dosejustering av darunavir/ritonavir. Ut fra farmakokinetikkmodeller er en dosereduksjon på 75% også relevant for pasienter som får rifabutin i andre doser enn 300 mg/dag.</p> <p>Samtidig bruk av darunavir gitt sammen med kobicistat og rifabutin er ikke anbefalt.</p>

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antineoplastiske midlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av forsterket darunavir, noe som medfører fare for økning av bivirkninger vanligvis forbundet med disse midlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske midlene med forsterket darunavir. Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og forsterket darunavir er ikke anbefalt.
ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Kvetiapin	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av forsterket darunavir og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet. Økt konsentrasjon av kvetiapin kan medføre koma (se pkt. 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	En dosereduksjon kan være nødvendig for disse legemidlene ved samtidig bruk av forsterket darunavir. Samtidig bruk av forsterket darunavir og lurasidon, pimozid eller sertindol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
β-BLOKKERE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir forventes å øke plasmakonsentrasjoner av disse β-blokkerne. (CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og β-blokkere. En lavere dose av β-blokkeren bør vurderes.
KALSIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Ikke undersøkt. Forsterket darunavir kan forventes å medføre økning i plasmakonsentrasjoner av kalsiumantagonister. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Klinisk monitorering av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med forsterket darunavir.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som metaboliseres primært av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon)	<p>Flutikason: I en klinisk studie der ritonavir 100 mg kapsler to ganger daglig ble gitt samtidig med 50 µg intranasal flutikasonpropionat (4 ganger daglig) i 7 dager til friske frivillige, økte konsentrasjoner av flutikasonpropionat i plasma signifikant, mens reelle kortisolnivåer ble redusert med ca. 86% (90% konfidensintervall 82-89%). Større effekter kan forventes ved inhalering av flutikason. Systemiske kortikosteroideffekter, som inkluderer Cushings syndrom og binyrehemming, er rapportert hos pasienter som får ritonavir og flutikason administrert ved inhalasjon eller intranasalt. Effektene av høy systemisk eksponering av flutikason på ritonavirs plasmanivåer er ukjente.</p> <p>Andre kortikosteroider: Interaksjoner ikke undersøkt. Plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene kan økes ved samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir, med påfølgende reduserte serumkonsentrasjoner av kortisol.</p>	<p>Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A, kan øke risikoen for å utvikle systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og adrenal hemming.</p> <p>Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke, med mindre den potensielle fordelene for pasienten er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske kortikosteroideffekter.</p> <p>Alternative kortikosteroider som er mindre avhengig av CYP3A-metabolismen, f.eks. beklometason, bør vurderes, særlig ved langtidsbruk.</p>
Deksametason (systemisk)	Ikke undersøkt. Deksametason kan senke plasmakonsentrasjonen av darunavir. (CYP3A induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet ved samtidig bruk med forsterket darunavir.
ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av bosentan og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene av bosentan. Bosentan forventes å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller dets farmakoforsterker. (CYP3A-induksjon)	<p>Ved samtidig bruk av darunavir og en lav dose ritonavir bør pasientens toleranse overfor bosentan overvåkes.</p> <p>Samtidig bruk av darunavir gitt sammen med kobicistat og bosentan er ikke anbefalt.</p>
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALIA		
<i>NS3-4A proteasehemmere</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir med lavdose ritonavir kan øke eksponeringen for grazoprevir. (CYP3A- og OATP1B-hemming).	Samtidig bruk av darunavir med lavdose ritonavir og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket darunavir øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere forsterket darunavir sammen med glekaprevir/pibrentasvir.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
URTER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ikke undersøkt. Johannesurt er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir eller dets farmakoforsterker. (CYP450 induksjon)	Forsterket darunavir må ikke gis samtidig med produkter som inneholder Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (se pkt 4.3). Hvis en pasient allerede tar Johannesurt, må dette stoppes og virusnivå sjekkes om mulig. Eksponering av darunavir (og også eksponering av ritonavir) kan øke ved stans av Johannesurt. Induserende effekt kan vedvare i minst 2 uker etter avsluttet behandling med Johannesurt.
HMG CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Lovastatin Simvastatin	Ikke undersøkt. Lovastatin og simvastatin forventes å ha betydelig økte plasmakonsentrasjoner når gitt samtidig med forsterket darunavir. (CYP3A inhibisjon)	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin eller simvastatin kan føre til myopati, inkludert rabdomyolyse. Samtidig bruk av forsterket darunavir med lovastatin og simvastatin er derfor kontraindisert (se pkt 4.3).
Atorvastatin 10 mg én gang daglig	atorvastatin AUC ↑ 3-4 ganger atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 ganger atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 ganger #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290 % ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319 % ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av atorvastatin samtidig med forsterket darunavir er ønskelig, anbefales det å begynne med en atorvastatindose på 10 mg én gang daglig. En gradvis økning av atorvastatindosen kan tilpasses ut fra den kliniske responsen.
Pravastatin 40 mg enkeltdose	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] en opp til 5 ganger økning ble sett hos en begrenset undergruppe av pasienter	Når administrasjon av pravastatin samtidig med forsterket darunavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose pravastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Rosuvastatin 10 mg én gang daglig	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% basert på publiserte data med darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93 % [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] med darunavir/kobicistat 800/150 mg	Når administrasjon av rosuvastatin samtidig med forsterket darunavir er nødvendig, anbefales det å begynne med laveste mulige dose rosuvastatin og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes forsterket darunavir å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Ranitidin 150 mg to ganger daglig	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Forsterket darunavir kan gis samtidig med H ₂ -reseptor-antagonister uten dosejusteringer.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ikke undersøkt. Eksponering av disse immunsuppressiva vil øke når de gis samtidig med forsterket darunavir. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig inntak må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og forsterket darunavir er ikke anbefalt.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av salmeterol og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til salmeterol.	Samtidig bruk av salmeterol og forsterket darunavir anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGESIA / BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Metadon Individuell dosering fra 55 mg til 150 mg én gang daglig	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 15% R(-) metadon C _{max} ↓ 24% darunavir/kobicistat forventes derimot å øke metadons plasmakonsentrasjon (se preparatomtale for kobicistat).	Ingen dosejustering av metadon er nødvendig når samtidig administrering av forsterket darunavir initieres. Det kan imidlertid være nødvendig med justering av metadondosen ved samtidig administrering over lengre tid. Siden det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter anbefales klinisk monitorering.
Buprenorfin/nalokson 8/2 mg–16/4 mg én gang daglig	buprenorfin AUC ↓ 11% buprenorfin C _{min} ↔ buprenorfin C _{max} ↓ 8% norbuprenorfin AUC ↑ 46% norbuprenorfin C _{min} ↑ 71% norbuprenorfin C _{max} ↑ 36% nalokson AUC ↔ nalokson C _{min} ND nalokson C _{max} ↔	Den kliniske relevansen av de økte farmakokinetikkparametrene for norbuprenorfin er ikke fastslått. Dosejustering av buprenorfin trenger ikke være nødvendig når administrert sammen med forsterket darunavir, men omhyggelig klinisk monitorering av tegn på opiattoksisitet anbefales.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan forsterket darunavir øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og disse analgetika.
ØSTRONGENBASERT PREVENSJON		
Drospirenon Etinyløstradiol (3 mg/0,02 mg én gang daglig) Etinyløstradiol Noretindron 35 µg/1 mg én gang daglig	drospirenon AUC ↑ 58 % ^ε drospirenon C _{min} ND ^ε drospirenon C _{max} ↑ 15 % ^ε etinyløstradiol AUC ↓ 30 % ^ε etinyløstradiol C _{min} ND ^ε etinyløstradiol C _{max} ↓ 14 % ^ε ^ε med darunavir/kobicistat etinyløstradiol AUC ↓ 44% ^β etinyløstradiol C _{min} ↓ 62% ^β etinyløstradiol C _{max} ↓ 32% ^β noretindron AUC ↓ 14% ^β noretindron C _{min} ↓ 30% ^β noretindron C _{max} ↔ ^β ^β med darunavir/ritonavir	Når darunavir gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av risikoen for hyperkalemi. Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med forsterket darunavir. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel.
OPIOIDANTAGONST		

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av naloksegol og forsterket darunavir er kontraindisert.
FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5) HEMMERE		
Til behandling av erektil dysfunksjon Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	I en interaksjonsstudie [#] ble det observert en sammenlignbar systemisk eksponering for sildenafil for ett enkelt inntak av 100 mg sildenafil alene og etter ett enkelt inntak av 25 mg sildenafil gitt sammen med darunavir og en lav dose ritonavir.	Kombinasjon av avanafil og forsterket darunavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av andre PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon med forsterket darunavir. Hvis samtidig bruk av sildenafil, vardenafil eller tadalafil og forsterket darunavir er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke være høyere enn 10 mg i løpet av 72 timer.
Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Sildenafil Tadalafil	Ikke undersøkt. Samtidig bruk av sildenafil eller tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, og forsterket darunavir kan øke plasmakonsentrasjonene til sildenafil eller tadalafil. (CYP3A-hemming)	Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon sammen med forsterket darunavir. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av forsterket darunavir og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon og forsterket darunavir anbefales ikke.
PROTONPUMPEHEMMERE		
Omeprazol 20 mg én gang daglig	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Forsterket darunavir kan bli gitt samtidig med protonpumpehemmere uten dosejustering.

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddel, etter terapeutisk område	Interaksjon Geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Ikke undersøkt. Sedativa/hypnotika metaboliseres i stor grad av CYP3A. Samtidig bruk av forsterket darunavir kan føre til en stor økning i konsentrasjonen av disse legemidlene. Dersom parenteral midazolam brukes samtidig med forsterket darunavir, kan det gi en stor økning i konsentrasjonen av dette benzodiazepinet. Data fra parenteralt administrert midazolam gitt samtidig med andre proteasehemmere tyder på en mulig 3-4 ganger økning i plasmanivåene av midazolam.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av forsterket darunavir og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. Dersom parenteral midazolam gis samtidig med forsterket darunavir bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettshemming og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam.
Midazolam (oral) Triazolam		Forsterket darunavir sammen med triazolam eller oral midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3)
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON		
Dapoksetin	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av forsterket darunavir og dapoksetin er kontraindisert
UROLOGISKE LEGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøkt.	Brukes med forsiktighet. Monitorer for bivirkninger av fesoterodin og solifenacin. Dosereduksjon av fesoterodin eller solifenacin kan være nødvendig.

Studier har blitt utført med lavere doser av darunavir enn anbefalt eller med et annet doseringsregime (se pkt. 4.2 Dosering).

† Effekt og sikkerhet darunavir med 100 mg ritonavir gitt sammen med andre PI (f.eks. (fos)amprenavir og tipranavir) er ikke kjent hos hiv pasienter. Ifølge gjeldende behandlingsretningslinjer, er samtidig behandling med flere proteasehemmere generelt ikke anbefalt.

‡ Studie ble utført med tenofoviridisoproksilfumarat 300 mg én gang daglig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En generell regel når det skal bestemmes om man skal bruke antiretrovirale midler ved behandling av hiv infeksjon hos gravide kvinner og dermed redusere risikoen for vertikal overføring av hiv til den nyfødte er at det bør tas hensyn til både dyredata og klinisk erfaring hos gravide kvinner.

Det foreligger ikke tilstrekkelige data og godt kontrollerte studier av utfall av graviditet med darunavir hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medfører lav darunavireksponering (se pkt. 5.2), som kan være forbundet med økt risiko for behandlingssvikt og økt risiko for hiv-overføring til barnet. Behandling med Darunavir/kobicistat skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med Darunavir/kobicistat skal bytte till et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4). Darunavir og en lav dose ritonavir bør bare brukes under graviditet hvis den potensielle nytten vurderes som større enn den potensielle risikoen.

Amming

Det er ikke kjent om darunavir utskilles i morsmelk hos mennesker. Rottestudier har vist at darunavir utskilles i melk og var toksisk hos avkom ved høye nivåer (1000 mg/kg/dag).

Kvinner bør instrueres til å ikke amme hvis de får darunavir, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som dier.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for darunavir. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos rotter som ble behandlet med darunavir (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Darunavir i kombinasjon med kobicistat eller ritonavir har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er imidlertid rapportert hos noen pasienter under behandlingsregimer som inkluderer darunavir i kombinasjon med kobicistat eller en lav dose ritonavir, og dette bør tas i betraktning når pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner skal vurderes (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I det kliniske utviklingsprogrammet (n=2613 behandlingserfarne forsøkspersoner som startet behandling med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig) fikk 51,3% av forsøkspersonene minst én bivirkning. Total gjennomsnittlig behandlingstid var 95,3 uker. De hyppigste bivirkningene rapportert i kliniske studier og som spontane rapporter er diaré, kvalme, utslett, hodepine og oppkast. De hyppigste alvorlige bivirkningene er akutt nyresvikt, hjerteinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekrose, diaré, hepatitt og pyreksi.

I 96-ukers analysen var sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig hos behandlingsnaive forsøkspersoner lik den som ses med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos behandlingserfarne forsøkspersoner, unntatt kvalme som ble observert hyppigere hos behandlingsnaive forsøkspersoner. Dette var hovedsakelig lett kvalme. Det ble ikke påvist nye sikkerhetsfunns i 192-ukers analysen av behandlingsnaive forsøkspersoner hvor gjennomsnittlig behandlingstid med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig var 162,5 uker.

I den kliniske fase III-studien GS-US-216-130 med darunavir/kobicistat (N=313 behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøkspersoner) fikk 66,5% av forsøkspersonene minst én bivirkning. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 58,4 uker. De hyppigst rapporterte bivirkningene var diaré (28%), kvalme (23%) og utslett (16%). Alvorlige bivirkninger er diabetes mellitus, (legemiddel)overfølsomhet, immunreaktiveringssyndrom, utslett og oppkast.

For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Tabell med liste over bivirkninger

Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvenskategori. Innenfor hver kategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger observert med darunavir/ritonavir i kliniske studier og etter markedsføring.

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	
Mindre vanlige	herpes simplex
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	
Mindre vanlige	trombocytopeni, nøytropeni, anemi, leukopeni
Sjeldne	økt eosinofiltall
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom, (legemiddel)overfølsomhet
<i>Endokrine sykdommer</i>	
Mindre vanlige	hypotyreose, økning i blodtyreoidea stimulerende hormon
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige	diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi
Mindre vanlige	urinsyregikt, anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, økt vekt, hyperglykemi, insulinresistens, redusert HDL, økt appetitt, polydipsi, økning i blodlaktatdehydrogenase
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Vanlige	søvnløshet
Mindre vanlige	depresjon, desorientering, angst, søvnlidelse, unormale drømmer, mareritt, nedsatt libido
sjeldne	forvirring, endret sinnstemning, rastløshet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Vanlige	hodepine, perifer nevropati, svimmelhet
Mindre vanlige	letargi, parestesi, hypestesi, smaksforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, sommelens
Sjeldne	synkope, kramper, ageusi, forstyrrelser i søvnrytmen
<i>Øyesykdommer</i>	
Mindre vanlige	konjunktival hyperemi, tørre øyne
Sjeldne	synsforstyrrelser
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>	
Mindre vanlige	Vertigo
<i>Hjertesykdommer</i>	
Mindre vanlige	myokardinfarkt, angina pectoris, forlengelse av QT i elektrokardiogram, takykardi
Sjeldne	akutt myokardinfarkt, sinus bradykardi, palpitasjoner
<i>Karsykdommer</i>	
Mindre vanlige	hypertensjon, rødming
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
Mindre vanlige	dyspné, hoste, epistakse, halsirritasjon
sjeldne	rennende nese

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige	diaré
Vanlige	oppkast, kvalme, abdominalsmerter, økning i blodamylase, dyspepsi, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, gastroøsofageal refluksykdom, aftøs stomatitt, brekninger, munntørrehet, abdominalt ubehag, forstoppelse, økning i lipase, eruktasjon, oral dysestesi
Sjeldne	stomatitt, blodig oppkast, keilitt, tørre lepper, belegg på tungen
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige	økt alaninaminotransferase
Mindre vanlige	hepatitt, cytolytisk hepatitt, hepatisk steatose, hepatomegali, økt transaminase, økt aspartataminotransferase, økt blodbilirubin, økning i alkalisk fosfatase i blod, økt gammaglutamyltransferase
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst og kløende utslett), kløe
Mindre vanlige	angioødem, generelt utslett, allergisk dermatitt, urtikaria, eksem, erytem, hyperhidrose, nattesvette, alopeci, akne, tørr hud, pigmentering av negler
Sjeldne	DRESS, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, dermatitt, seborreisk dermatitt, hudlesjon, xeroderma
Ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse, akutt generalisert eksantematøs pustulose
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Mindre vanlige	myalgi, osteonekrose, muskelspaser, muskelsvakhet, atralgi, smerte i ekstremiteter, osteoporose, økning i blodkreatinfosfokinase
Sjeldne	muskel- og skjelettstivhet, artritt, leddstivhet
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Mindre vanlige	akutt nyresvikt, nyresvikt, nefrolitiasis, økning i blodkreatinin, proteinuri, bilirubinuri, dysuri, nokтури, pollakisuri
Sjeldne	nedsatt renal kreatininclearance, krystallnefropati [§]
Sjeldne	
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
Mindre vanlige	erekttil dysfunksjon, gynekomasti
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige	asteni, tretthet

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
Mindre vanlige	pyreksi, brystsmerte, perifere ødemer, sykdomsfølelse, varmfølelse, irritabilitet, smerter
Sjeldne	frysninger, abnorme følelser, xerose

§ Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009) ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av «Regelen om 3».

Bivirkninger observert med darunavir/kobicistat hos voksne pasienter

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Vanlige	(legemiddel) overfølsomhet
Mindre vanlige	immunreaktiveringssyndrom
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
Vanlige	anoreksi, diabetes mellitus, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hyperlipidemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
Manlige	unormale drømmer
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
Svært vanlige	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Svært vanlige	diaré, kvalme
Vanlige	oppkast, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens, økte pankreaszymer
Mindre vanlige	akutt pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
Vanlige	økte leverenzzymer
Mindre vanlige	hepatitt*, cytolytisk hepatitt*
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Svært vanlige	utslett (inkl. makulært, makulopapulært, papulært, erytematøst, kløende utslett, generelt utslett og allergisk dermatitt)
Vanlige	angioødem, kløe, urtikaria
Sjeldne	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer*, Stevens-Johnsons syndrom*
Ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse*, akutt generalisert eksantematøs pustulose*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
Vanlige	myalgi
Mindre vanlige	osteonekrose*
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
Sjeldne	krystallnefropati*§

<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
Mindre vanlige	gynekomasti*
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Vanlige	tretthet
Mindre vanlige	asteni
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige	økt blodkreatinin

* disse bivirkningene er ikke rapportert i kliniske studier med darunavir/kobicistat, men er registrert ved behandling med darunavir/ritonavir og kan forventes også med darunavir/kobicistat.

§ Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009) ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av «Regelen om 3».

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

I kliniske studier var utslett for det meste lett til moderat, forekom oftest de fire første behandlingssukene og avtok ved fortsatt behandling. Ved tilfeller av alvorlig hudreaksjon se advarselen i pkt. 4.4. I en studie med én behandlingsgruppe som undersøkte darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og andre antiretrovirale legemidler, seponerte 2,2% av pasientene behandlingen på grunn av utslett.

I det kliniske utviklingsprogrammet med raltegravir hos behandlingserfarne pasienter forekom utslett, uavhengig av årsak, oftere ved behandling med darunavir/ritonavir + raltegravir enn med darunavir/ritonavir uten raltegravir eller raltegravir uten darunavir/ritonavir. Utslett som utprøver vurderte som legemiddelrelatert forekom like ofte. Forekomst av utslett (uavhengig av årsak) justert for eksponering var hhv. 10,9, 4,2 og 3,8 per 100 pasientår, og for legemiddelrelatert utslett hhv. 2,4, 1,1 og 2,3 per 100 pasientår. Utslett sett i kliniske studier var lette til moderate og medførte ikke seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i muskler og skjelett

Økt CK, myalgi, myositt og sjeldne tilfeller av rabdomyolyse er rapportert ved bruk av proteasehemmere, særlig i kombinasjon med NRTIs.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksponering for kombinasjonsbehandling med antiretroviral terapi (CART). Frekvens av denne tilstanden er ukjent (se pkt. 4.4).

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av kombinasjonsbehandlingen (CART), kan det oppstå en betennelsesreaksjon overfor asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Blødninger hos pasienter med hemofili

Det er rapportert økning av spontane blødninger hos pasienter med hemofili som får antiretrovirale proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingene av darunavir med ritonavir for pediatriske pasienter er basert på 48-ukers analysen av sikkerhetsdata fra tre fase II studier. Følgende pasientpopulasjoner ble evaluert (se pkt. 5.1):

- 80 ART-erfarne hiv-1 infiserte pediatriske pasienter fra 6 til 17 år og med kroppsvekt på minst 20 kg som fikk darunavir tabletter med en lavdose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.
- 21 ART-erfarne hiv-1 infiserte pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på 10 kg til < 20 kg (16 forsøkspersoner fra 15 kg til < 20 kg) som fikk darunavir mikstur, suspensjon med lavdose ritonavir to ganger daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler.
- 12 ART-naive hiv-1 infiserte pediatriske pasienter fra 12 til 17 år og med kroppsvekt på minst 40 kg som fikk darunavir tabletter med lavdose ritonavir én gang daglig i kombinasjon med andre antiretrovirale midler (se pkt. 5.1).

Samlet sett var sikkerhetsprofilen hos disse pediatriske pasientene lik den som ble observert hos den voksne populasjonen.

Sikkerhetsvurderingene av darunavir med kobicistat for pediatriske pasienter ble foretatt hos ungdom i alderen 12 til under 18 år, som veide minst 40 kg, i den kliniske studien GS-US-216-0128 (behandlingserfarne, virologisk suppresserte, N=7). Sikkerhetsanalyser av denne studien hos ungdom identifiserte ingen nye forhold vedrørende sikkerhet sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til darunavir og kobicistat hos voksne forsøkspersoner.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Av 1968 behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir og ritonavir 600/100 mg to ganger daglig, hadde 236 pasienter også hepatitt B eller C. Pasienter med samtidig kronisk viral hepatitt hadde større sannsynlighet for å ha levertransaminaseforhøyninger ved baseline og få behandlingsutløste levertransaminaseforhøyninger enn de uten (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset medisinsk erfaring med akutt overdosering av darunavir gitt sammen med kobicistat eller en lav dose ritonavir hos mennesker. Enkeltdoser opptil 3200 mg darunavir som mikstur alene og opptil 1600 mg av tablettformuleringen av darunavir kombinert med ritonavir, har blitt administrert til friske frivillige uten bivirkninger.

Det finnes ingen spesiell antidot mot overdose med darunavir. Behandling ved overdosering med darunavir består av generelle støttetiltak som inkluderer monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

Da darunavir er sterkt proteinbundet, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne virkestoffet i vesentlig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05AE10.

Virkningsmekanisme

Darunavir hemmer den dimeriserende og den katalytiske aktiviteten av hiv-1-protease (K_D på $4,5 \times 10^{-12} M$). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksiose viruspartikler.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir viser aktivitet mot laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv-1 og laboratoriestammer av hiv-2 hos akutt infiserte T-cellelinjer, mononukleære celler i humant perifert blod og humane monocytter/makrofager med median EC_{50} -verdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mot et bredt panel av hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primærisolater med EC_{50} -verdier fra $< 0,1$ til 4,3 nM.

Disse EC_{50} -verdiene er godt under konsentrasjonsområdet for 50% cellulær toksisitet fra $87 \mu M$ til $> 100 \mu M$.

Resistens

In vitro-seleksjon av darunavirresistent virus fra villtype hiv-1 var langvarig (> 3 år). De selekterte virusene kunne ikke vokse i nærvær av darunavirkonsentrasjoner over 400 nM. Virus selektert under disse forholdene og som viste nedsatt følsomhet overfor darunavir (23 til 50 ganger) hadde 2 til 4 aminosyresubstitusjoner i proteasegenet. Utvikling av disse proteasemutasjonene kunne ikke forklare den nedsatte følsomheten overfor darunavir hos de nye virusene i seleksjonseksperimentet.

Kliniske studiedata fra ART-erfarne pasienter (*TITAN*-studien og den sammenslåtte analysen av studiene *POWER* 1, 2 og 3 og *DUET* 1 og 2) viste at virologisk respons på darunavir gitt sammen med lavdose ritonavir ble redusert når 3 eller flere darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L eller M, T74P, L76V, I84V og L89V) var tilstede ved baseline eller når disse mutasjonene oppsto under behandling.

Økende baseline darunavir "fold change" i EC_{50} (FC) var assosiert med avtagende virologisk respons. En nedre og øvre klinisk grense på 10 og 40 ble identifisert. Isolater med baseline $FC \leq 10$ er følsomme; isolater med $FC > 10$ til 40 har redusert følsomhet; isolater med $FC > 40$ er resistente (Se Kliniske resultater).

Virusene isolert fra pasienter som fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som opplevde virologisk svikt ved tilbakefall og som var følsomme overfor tipranavir ved baseline, var i de aller fleste tilfellene fortsatt følsomme overfor tipranavir etter behandling.

Lavest andel av utvikling av resistent hiv-virus ses hos ART-naive pasienter som behandles for første gang med darunavir i kombinasjon med andre ART.

Tabellen nedenfor viser utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og tap av følsomhet overfor PIs ved virologisk svikt ved endepunkt i studiene *ARTEMIS*, *ODIN* og *TITAN*.

	ARTEMIS Uke 192	ODIN Uke 48		TITAN Uke 48
	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=296	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N=298
Totalt antall av virologisk svikt ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Tilbakefall	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Ikke-respondere	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/ende punkt genotyper som utviklet mutasjoner ^b ved ende punkt, n/N				
Primære (major) PI-mutasjoner	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Antall personer med virologisk svikt og parvise baseline/ende punkt fenotyper som viste tap av følsomhet overfor PIs ved ende punkt sammenlignet med baseline, n/N				
PI				
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
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR ikke-VF-sensurert algoritme basert på hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, unntatt *TITAN* (hiv-1 RNA < 400 kopier/ml)

^b IAS-USA lister

Lav andel av utvikling av resistent hiv-1 virus ble sett hos ART-naive pasienter som ble behandlet for første gang med darunavir/kobicistat én gang daglig i kombinasjon med andre ART, og hos ART-erfarne pasienter uten darunavir RAMs som får darunavir/kobicistat i kombinasjon med andre ART. Tabellen nedenfor viser utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og resistens overfor proteasehemmere ved virologisk svikt ved ende punkt i GS-US-216-130-studien.

	GS-US-216-130 Uke 48	
	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig N=295	Behandlingerfarne darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig N=18
Antall personer med virologisk svikt ^a og genotypedata som utviklet mutasjoner ^b ved ende punkt, n/N		
Primære (major) PI-mutasjoner	0/8	1/7
PI RAMs	2/8	1/7
Antall personer med virologisk svikt ^a og fenotypedata som viste resistens overfor PIs ved ende punkt ^c , n/N		
Hiv PI		
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
sakinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Virologisk svikt ble definert som: aldri hemming: bekreftet hiv-1 RNA < 1 log₁₀ reduksjon fra baseline og ≥ 50 kopier/ml i uke 8; tilbakefall: HIV-1 RNA < 50 kopier/ml etterfulgt av bekreftet hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml eller bekreftet > 1 log₁₀ HIV-1 RNA-økning fra laveste verdi; seponering med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml på siste besøk

^b IAS-USA lister

^c I GS-US-216-130 var baseline fenotype ikke tilgjengelig

Kryssresistens

Darunavir FC var mindre enn 10 for 90% av 3309 kliniske isolater som er resistente mot amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir og/eller tipranavir som viser at virus som er resistent mot de fleste proteasehemmere forblir følsomme overfor darunavir.

Hos pasientene med virologisk svikt i *ARTEMIS*-studien ble det ikke observert kryssresistens med andre proteasehemmere.

Hos pasientene med virologisk svikt i GS-US-216-130-studien ble det ikke observert kryssresistens med andre hiv-proteasehemmere.

Kliniske resultater

Kobicistats effekt som en farmakokinetisk forsterker for darunavir ble undersøkt i en fase I-studie med friske forsøkspersoner som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg eller ritonavir 100 mg én gang daglig. Darunavirs farmakokinetiske parametre ved steady-state var sammenlignbare ved forsterkning med kobicistat og ritonavir. For informasjon om kobicistat, se preparatomtalen for kobicistat.

Voksne pasienter

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig gitt sammen med 150 mg kobicistat én gang daglig hos ART-naive og ART-erfarne pasienter

GS-US-216-130 er en åpen fase III-studie med én behandlingsgruppe som undersøker farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir sammen med kobicistat hos 313 hiv-1-infiserte voksne pasienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse pasientene fikk darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og et bakgrunnsregime bestående av 2 aktive NRTIs valgt av utprøver.

hiv-1-infiserte pasienter som kunne inkluderes i denne studien hadde en genotype ved screening uten darunavir RAMs og med plasma hiv-1 RNA ≥ 1000 kopier/ml. Tabellen under viser effektdata fra 48-ukersanalysen i GS-US-216-130-studien:

	GS-US-216-130		
<i>Resultater i uke 48</i>	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 295	Behandlingserfarne darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 18	Alle forsøkspersoner darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 313
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
gjennomsnittlig HIV-1 RNA log endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
gjennomsnittlig CD4+ celledallsendring fra baseline ^b	+174	+102	+170

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Beregning basert på siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig hos ART-naive pasienter

Evidens for effekten av darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig er basert på analyser av 192-ukers data fra den randomiserte, kontrollerte, åpne fase III studien *ARTEMIS* hos antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1 infiserte pasienter. Studien sammenlignet darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (gitt som to ganger daglig eller én gang daglig). I begge studiearmene brukte man et fast bakgrunnsregime bestående av tenofovir disoproxilfumarat 300 mg én gang daglig og emtricitabin 200 mg én gang daglig.

Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48-ukers og 96-ukersanalyse av *ARTEMIS*-studien:

ARTEMIS						
	Uke 48 ^a			Uke 96 ^b		
Resultater	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandlings- forskjell (95% konfidens- intervall for differansen)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg én gang daglig N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandlings- forskjell (95% konfidens- intervall for differansen)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^c						
Alle pasienter	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
Med baseline 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
Med baseline 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
Med baseline CD4+ celle- tall < 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
Med baseline CD4+ celle- tall ≥ 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
median CD4+ celletalls- endring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Data basert på analyser ved uke 48

^b Data basert på analyser ved uke 96

^c Beregning basert på TLOVR algoritmen

^d Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

^e De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0

Non-inferiority i virologisk respons på darunavir/ritonavir behandling, definert som den prosentandel av pasientene som har plasma hiv-1 RNA nivå < 50 kopier/ml, ble demonstrert (med den forhåndsdefinerte 12% non-inferiority marginen) for både Intent-To-Treat (ITT) og On Protocol (OP) populasjonen i 48-ukers analysen. Disse resultatene ble bekreftet i analyser av data ved 96 ukers behandling i *ARTEMIS*-studien. Disse resultatene vedvarte etter 192 ukers behandling i *ARTEMIS*-studien.

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig og 100 mg ritonavir én gang daglig til ART-efarne pasienter

ODIN er en randomisert, åpen fase III-studie som sammenlignet darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos ART-efarne hiv-1 infiserte pasienter med genotype resistenstesting som ikke viste noen darunavir RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ved screening og hiv-1 RNA > 1000 kopier/ml ved screening. Effektanalyser er basert på 48 ukers behandling (se tabellen nedenfor). Begge armer brukte optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) med ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultater	Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N=296	Behandlingsforskjell (95% konfidensintervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Med baseline Hiv-1 RNA (kopier/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)
Med baseline CD4+ celletall (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)
Med Hiv-1 type			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Andre ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celletall endring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

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

^d Gjennomsnittlig forskjell

^e Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

Ved uke 48 ble det vist non-inferiority i virologisk respons (med den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 12), definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 50 kopier/ml, ved behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig for både ITT og OP populasjoner.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig bør ikke brukes hos ART-erfarne pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler x 10⁶/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

Pediatrike pasienter

ART-naive pediatrike pasienter fra 12 år til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg

DIONE er en åpen fase II studie som evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir med lavdose ritonavir hos 12 ART-naive hiv-1 smittede pediatrike pasienter fra 12 til under 18 år og som hadde kroppsvekt på minst 40 kg. Pasientene fikk darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i kombinasjon med annen antiretroviral behandling. Virologisk respons var definert som en reduksjon i plasma hiv-1 RNA på minst 1,0 log₁₀ fra baseline.

DIONE	
Resultater uke 48	Darunavir/ritonavir N=12
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	83,3% (10)
CD4+ prosentvis endring fra baseline ^b	14
CD4+ celletall, gjennomsnittlig endring fra baseline ^b	221
≥ 1,0 log ₁₀ reduksjon fra baseline i virusmengde i plasma	100%

^a Beregnet i følge TLOVR algoritmen.

^b De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0.

I den åpne fase II/III-studien GS-US-216-0128, ble effekt, sikkerhet og farmakokinetikk for darunavir 800 mg og kobicistat 150 mg (gitt som separate tabletter) og minst 2 NRTIs evaluert hos 7 hiv-1-infiserte, behandlingserfarne, virologisk suppresserte ungdommer som veide minst 40 kg. Pasientene sto på et stabilt antiretroviralt regime (i minst 3 måneder), bestående av darunavir gitt sammen med ritonavir, kombinert med 2 NRTIs. De byttet fra ritonavir til kobicistat 150 mg én gang daglig og fortsatte med darunavir (N=7) og 2 NRTIs.

Virologisk resultat hos ART-erfarne, virologisk suppresserte ungdom i uke 48	
GS-US-216-0128	
Resultater uke 48	Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTIs (N=7)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml per FDA snapshot-tilnærming	85,7 % (6)
CD4+ prosentvis median endring fra baseline ^a	-6,1 %
CD4+ celledtall median endring fra baseline ^a	-342 celler/mm ³

^a Ingen beregning (observerte data).

For ytterligere kliniske studieresultater hos ART-erfarne voksne og pediatriske pasienter, se preparatomtaler for Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg eller 600 mg tabletter.

Graviditet og postpartum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg to ganger daglig eller 800/100 mg én gang daglig) i kombinasjon med et bakgrunnsregime ble evaluert i en klinisk studie med 36 gravide kvinner (18 i hver arm), i andre og tredje trimester og postpartum. Virologisk respons vedvarte i hele studieperioden i begge armer. Ingen overføring fra mor til barn fant sted hos barn født av de 31 forsøkspersonene som fortsatte med antiretroviral behandling til etter fødsel. Det var ingen nye klinisk relevante sikkerhetsfunns sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir hos hiv-1-smittede voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Darunavirs farmakokinetiske egenskaper når gitt samtidig med kobicistat eller ritonavir er undersøkt hos friske frivillige voksne og hos hiv-1-smittede pasienter. Eksponering for darunavir var større hos de hiv-1-smittede pasientene enn hos friske frivillige. Økningen i darunavireksponering hos hiv-1-smittede pasienter sammenlignet med friske frivillige kan forklares med at høyere konsentrasjoner av surt α_1 -glykoprotein (AAG) hos hiv-1-smittede pasienter resulterte i høyere binding av darunavir til plasma-AAG og derfor høyere plasmakonsentrasjoner.

Darunavir metaboliseres primært av CYP3A. Kobicistat og ritonavir hemmer CYP3A, og øker derved plasmakonsentrasjoner av darunavir betydelig.

For informasjon om kobicistats farmakokinetiske egenskaper, se preparatomtale for kobicistat.

Absorpsjon

Darunavir ble hurtig absorbert etter oralt inntak. Maksimale plasmakonsentrasjoner av darunavir i nærvær av lavdose ritonavir oppnås vanligvis innen 2,5 til 4,0 timer.

Absolutt oral biotilgjengelighet av en enkeltdose på 600 mg darunavir alene var ca. 37% og økte til ca. 82% i nærvær av 100 mg ritonavir to ganger daglig. Ved å gi 100 mg ritonavir to ganger daglig sammen med en enkeltdose på 600 mg darunavir oralt, fikk darunavir ca. 14 ganger høyere systemisk eksponering enn om det ble gitt alene (se pkt. 4.4).

Ved inntak uten mat var den relative biotilgjengeligheten av darunavir i nærvær av kobicistat eller lavdose ritonavir lavere enn om det ble tatt med mat. Darunavir tabletter bør derfor tas sammen med kobicistat eller ritonavir og mat. Typen mat påvirker ikke darunavireksponeringen.

Distribusjon

Ca. 95% av darunavir er bundet til plasmaprotein. Darunavir binder seg hovedsakelig til plasma surt α_1 -glykoprotein.

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til darunavir alene $88,1 \pm 59,0$ l (gjennomsnitt \pm SD) og økt til $131 \pm 49,9$ l (gjennomsnitt \pm SD) når administrert sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Biotransformasjon

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at darunavir hovedsakelig gjennomgår oksidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i stor grad av CYP-systemet i leveren og nesten utelukkende av isozym CYP3A4. En ^{14}C -darunavirstudie hos friske frivillige viste at mesteparten av radioaktiviteten i plasma etter en enkeltdose på 400/100 mg darunavir og ritonavir skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 3 oksidative darunavirmetabolitter er identifisert i mennesker; alle viste aktivitet som var minst 10 ganger mindre enn darunavirs aktivitet mot villtype hiv.

Eliminasjon

Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C -darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5% og 13,9% av ^{14}C -darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2% av den administrerte dosen i feces og ca. 7,7% i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir. Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Spesielle grupper

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt to ganger daglig hos 74 behandlingserfarne barn i alderen 6 til 17 år og med kroppsvekt på minst 20 kg, viste at den administrerte vektbaserte dosen av darunavir/ritonavir ga en darunavireksponering tilsvarende den hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig (se pkt 4.2).

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt to ganger daglig hos 14 behandlingserfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år og med kroppsvekt på minst 15 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig (se pkt 4.2).

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 12 ART-naive pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt på minst 40 kg, viste at darunavir/ritonavir 800/100 mg én daglig ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 800/100 mg éngang daglig. Samme dosering én gang daglig kan derfor brukes hos behandlingserfarne ungdom fra 12 til < 18 år, som veier minst 40 kg og som ikke har darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celltall ≥ 100 celler $\times 10^6$ /l (se pkt 4.2).

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

Farmakokinetikken til darunavir i kombinasjon med ritonavir tatt én gang daglig hos 10 behandlingserfarne pediatriske pasienter fra 3 til < 6 år med kroppsvekt på minst 14 kg til < 20 kg, viste at vektbasert dosering ga en darunavireksponering tilsvarende den som oppnås hos voksne ved dosen darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig (se pkt 4.2). I tillegg har farmakokinetikkmodeller og simulering av darunavireksponering hos pediatriske pasienter fra 3 til < 18 år bekreftet darunavireksponeringen som ble observert i de kliniske studiene og tillatt

identifisering av vektbaserte doseringsregimer med darunavir/ritonavir én gang daglig hos pediatrike pasienter med kroppsvekt på minst 15 kg som er ART-naive eller behandlingserfarne pediatrike pasienter uten DRV-RAMs* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2).

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

Farmakokinetikken til darunavir 800 mg gitt sammen med kobicistat 150 mg hos pediatrike pasienter har blitt undersøkt hos 7 ungdom i alderen 12 til under 18 år, som veide minst 40 kg, i studie GS-US-216-0128. Geometrisk gjennomsnitt for eksponering hos ungdom (AUC_{τ}) var lik for darunavir og økt med 19 % for kobicistat, sammenlignet med eksponering oppnådd hos voksne som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0130. Forskjellen observert for kobicistat ble ikke ansett som klinisk relevant.

	<i>Voksne i studie GS-US-216-0130, uke 24 (referanse)^a Gjennomsnitt (% CV) GLSM</i>	<i>Ungdom i studie GS-US-216-0128, dag 10 (test)^b Gjennomsnitt (% CV) GLSM</i>	<i>GLSM-ratio (90 % KI) (test/referanse)</i>
N	60 ^c	7	
DRV farmakokinetisk parameter			
AUC_{τ} (t.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)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI farmakokinetisk parameter			
AUC_{τ} (t.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C_{\max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Uke 24 intensive farmakokinetikkdata fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dag 10 intensive farmakokinetikkdata fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 for AUC_{τ} og C_{τ} .

^d Konsentrasjon før dosering (0 timer) ble brukt som surrogat for konsentrasjon etter 24 timer for å kunne anslå AUC_{τ} og C_{τ} i studie GS-US-216-0128.

^e N=57 og N=5 for GLSM for C_{τ} i henholdsvis studie GS-US-216-0130 og studie GS-US-216-0128.

Eldre personer

Farmakokinetiske analyser av hiv-smittede pasienter i ulike aldersgrupper viste at darunavirs farmakokinetikk varierer lite hos pasienter i aldersintervallet (fra 18 til 75 år) vurdert hos hiv-infiserte pasienter (n=12, alder ≥ 65) (se pkt. 4.4). For pasienter over 65 år foreligger imidlertid få data.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste litt høyere darunavireksponering (16,8%) hos hiv- smittede kvinner enn menn. Denne forskjellen er ikke klinisk relevant.

Nedsatt nyrefunksjon

Massebalansestudier med ¹⁴C-darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7% av den administrerte darunavirdosen skilles ut uendret i urin.

Til tross for at darunavir ikke er undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at darunavirs farmakokinetikk ikke påvirkes nevneverdig hos hiv-smittede pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30 og 60 ml/min, n=20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering av darunavir og ritonavir (600/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n=8) og moderat (Child-Pugh Class B, n=8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske frivillige. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55% (Child-Pugh Class A) og 100% (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. Darunavir bør derfor brukes med forsiktighet. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på darunavirs farmakokinetikk er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Graviditet og postpartum

Eksponeringen av total darunavir og ritonavir etter inntak av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig og darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, var generelt lavere under graviditet sammenlignet med postpartum. De farmakokinetiske parametrene for ubundet (dvs. aktivt) darunavir ble imidlertid mindre redusert under graviditet sammenlignet med postpartum. Dette skyldes en økning av ubundet fraksjon av darunavir under graviditet sammenlignet med postpartum.

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=12)^a	Graviditetens tredje trimester (n=12)	Postpartum (6-12 uker) (n=12)
C_{max} , ng/ml	4668 ± 1097	5328 ± 1631	6659 ± 2364
AUC_{12h} , ng.time/ml	39 370 ± 9597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C_{min} , ng/ml	1922 ± 825	2661 ± 1269	2851 ± 2216

^a n=11 for AUC_{12h}

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=17)	Graviditetens tredje trimester (n=15)	Postpartum (6-12 uker) (n=16)
C_{max} , ng/ml	4964 ± 1505	5132 ± 1198	7310 ± 1704
AUC_{24h} , ng.time/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
C_{min} , ng/ml	1248 ± 542	1075 ± 594	1473 ± 1141

Hos kvinner som fikk darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig i graviditetens andre trimester var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 28%, 26% og 26% lavere sammenlignet med postpartum, og i graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max} , AUC_{12h} og C_{min} henholdsvis 18% lavere, 16% lavere og 2% høyere sammenlignet med postpartum.

Hos kvinner som fikk darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i graviditetens andre trimester var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 33%, 31% og 30% lavere sammenlignet med postpartum, og i graviditetens tredje trimester var verdiene for darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 29%, 32% og 50% lavere sammenlignet med postpartum.

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig i graviditet medfører lav darunavireksponering. Hos kvinner som fikk darunavir/kobicistat i graviditetens andre trimester, var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 49 %, 56 % og 92 % lavere sammenlignet med postpartum; i graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 37 %, 50 % og 89 % lavere sammenlignet med postpartum. Ubundet fraksjon var også betydelig redusert, inkludert ca. 90 % reduksjon av C_{min} -nivået. Hovedårsaken til disse lave eksponeringene er en kraftig reduksjon i kobicistateksponeringen som følge av graviditetsrelatert enzyminduksjon (se nedenfor).

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, i graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n=7)	Graviditetens tredje trimester (n=6)	Postpartum (6-12 uker) (n=6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.time/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobicistateksponeringen var lavere under graviditet, noe som kan medføre suboptimal forsterking av darunavir. I graviditetens andre trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 50 %, 63 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum. I graviditetens tredje trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 27 %, 49 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologistudier med kun darunavir i mus, rotter og hunder og darunavir i kombinasjon med ritonavir i rotter og hunder, er gjennomført med eksponering opptil kliniske eksponeringsnivåer.

I toksikologistudier med gjentatt dosering i mus, rotter og hunder var det bare begrenset effekt av behandlingen med darunavir. Hos gnagere var de identifiserte målorganene det hematopoetiske system, koagulasjonssystemet, lever og tyreoida. En variabel, men begrenset reduksjon i parametre relatert til de røde blodlegemene ble observert sammen med økninger i aktivert partiell tromboplastintid.

Endringer ble observert i lever (hepatocytthypertrofi, vakuolisering, økning av leverenzymmer) og tyreoida (follikkelhypertrofi). Hos rotter førte kombinasjonen av darunavir og ritonavir til en liten økning i effekten på RBC-parametre, lever og tyreoida og økt insidens av "øy"-fibrose i pankreas (bare hos hannrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunder ble det ikke identifisert toksikologiske funn av betydning eller målorganer opp til eksponeringer ekvivalent til klinisk eksponering ved anbefalt dose.

I en rottestudie sank antall corpora lutea og implantasjoner i nærvær av maternell toksisitet. Ellers var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling på inntil 1000 mg/kg/dag og ved lavere eksponeringsnivåer enn det som oppnås hos mennesker ved klinisk anbefalt dose (0,5 ganger AUC). Opp til samme dosenivå var det ingen teratogene funn ved behandling med darunavir alene hos rotter og kaniner, eller ved behandling med darunavir kombinert med ritonavir hos mus. Eksponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører. Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons ("startle response") på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfallet observert hos noen dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen

sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr. Behandlingsrelatert dødelighet ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1000 mg/kg (enkelt dose) ved 26 dagers alder, eller ved 500 mg/kg (gjentatt dosering) fra 23 til 50 dagers alder. Eksponeringen og toksisitetsprofilen var sammenlignbar med det som ble observert hos voksne rotter.

På grunn av usikkerhet rundt utviklingen av blod-hjerne barrieren og leverenzymene hos mennesker, bør ikke darunavir med en lav dose ritonavir gis til barn under 3 år.

Darunavir ble evaluert for karsinogent potensiale ved administrering via oral sonde til mus og rotter i inntil 104 uker. Daglige doser på 150, 450 og 1000 mg/kg ble administrert til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg ble administrert til rotter. Doserelatert økning i insidensen av hepatocellulært adenom og karsinom ble observert hos både hanner og hunner i begge arter. Hos hannrotter ble thyreoidea follikkelcylindereadenom påvist. Administrering av darunavir forårsaket ingen statistisk signifikant økning i insidensen av noen andre benigne eller maligne neoplasmer hos verken mus eller rotter. Hepatocellulære- og thyreoideatumorer observert hos gnagere antas å være av begrenset relevans for mennesker. Gjentatt administrering av darunavir til rotter forårsaket induksjon av mikrosomale leverenzymene og økt eliminering av thyreoideahormoner. Dette predisponerer rotter, men ikke mennesker, for thyreoideaneoplasmer. Systemisk eksponering overfor darunavir (basert på AUC) ved de høyeste testede dosene var mellom 0,4 og 0,7 ganger (mus) og 0,7 og 1 gang (rotter) relativt til hva som ble observert ved anbefalte terapeutiske doser hos mennesker.

Etter 2 års administrering av darunavir med eksponering tilsvarende eller lavere enn human eksponering ble nyreforandringer observert hos mus (nefroser) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

I en serie *in vitro*- og *in vivo*-tester, inkludert reversmutasjonstest i bakterier (Ames), kromosomaberrasjon i humane lymfocytter og *in vivo*-mikronukleustest hos mus var darunavir verken mutagen eller genotoksisk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Vannfri, kolloidal silika
Mikrokrystallinsk cellulose
Krysspovidon
Natriumstivelsesglykolat
Hyromellose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Darunavir Viatris 400 mg filmdrasjerte tabletter

3 år

Oppbevaringstid etter anbrudd av HDPE-flasken: 100 dager.

Darunavir Viatris 800 mg filmdrasjerte tabletter

3 år

Oppbevaringstid etter anbrudd av HDPE-flasken: 90 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Darunavir Viatris 400 mg filmdrasjerte tabletter

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Darunavir Viatris 800 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakning

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Kaldformet PVC/Al/OPA-Al blisterpakning

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

HDPE-flaskepakning

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Darunavir Viatris 400 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakning som inneholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter.

Kaldformet PVC/Al/OPA-Al blisterpakning som inneholder 30 og 60 tabletter og 60 x 1 tabletter.

HDPE-flaskepakning med PP-skrukork, som inneholder 60 og 100 tabletter.

Darunavir Viatris 800 mg filmdrasjerte tabletter

PVC/PE/PVDC-Al blisterpakning inneholder 30 tabletter og 30x1 tabletter.

Kaldformet PVC/Al/OPA-Al blisterpakning inneholder 30 tabletter og 30x1 tabletter.

HDPE-flaskepakning med PP-skrukork, som inneholder 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Darunavir Viatris 400 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1140/022

EU/1/16/1140/023

EU/1/16/1140/024

EU/1/16/1140/025

EU/1/16/1140/026

EU/1/16/1140/027

EU/1/16/1140/028

EU/1/16/1140/029

Darunavir Viatris 800 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/16/1140/039

EU/1/16/1140/040

EU/1/16/1140/041

EU/1/16/1140/042

EU/1/16/1140/043

EU/1/16/1140/044

EU/1/16/1140/045

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 4. januar 2017

Dato for siste fornyelse: 16. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG (BLISTERE OG FLASKER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatrix 75 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blisterpakning
480 filmdrasjerte tabletter
480 x 1 filmdrasjerte tabletter

Flaskepakning
480 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
<Kun flasker> Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

[Kun på esken:]
Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Viatrix 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

480 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1140/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 75 mg tablett, filmdrasjerte
darunavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG (BLISTERE OG FLASKER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatrix 150 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blisterpakning
240 filmdrasjerte tabletter
240 x 1 filmdrasjerte tabletter

Flaskepakning
60 filmdrasjerte tabletter
240 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
<Kun flasker> Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.
[Kun på esken:]
Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Viatrix 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 150 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter
240 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 150g tablett, filmdrasjerte
darunavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
KARTONG (BLISTERE OG FLASKER)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 300 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blisterpakning

30 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

120 filmdrasjerte tabletter

120 x 1 filmdrasjerte tabletter

Flaskepakning

30 filmdrasjerte tabletter

120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

<Kun flasker> Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

[Kun på esken:]

Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Viatris 300 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 300 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 300g tablett, filmdrasjerte
darunavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONGER (BLISTERE OG FLASKER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

Blisterpakning

30 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

60 x 1 filmdrasjerte tabletter

Flaskepakning

60 filmdrasjerte tabletter

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

<Kun flasker> Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

[Kun på esken:]

Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Viatrix 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

60 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 400 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG (BLISTERE OG FLASKER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blisterpakning

30 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

60 x 1 filmdrasjerte tabletter

Flaskepakning

30 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

<Kun flasker> Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

[Kun på esken:]

Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Viatris 600 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 600 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

60 filmdrasjerte tabletter

90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 600 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG (BLISTERE OG FLASKER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 800 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Blisterpakning
30 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter

Flaskepakning

30 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
<Kun flasker> Etter anbrudd, brukes i løpet av 90 dager.
[Kun på esken:]

Dato åpnet:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

<Bare PVC/PE/PVDC-Alu blisterpakning>
Oppbevares ved høyst 25 °C

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Darunavir Viatrix 800 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 800 mg tablett, filmdrasjerte
darunavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg darunavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 filmdrasjerte tablett

60 filmdrasjerte tablett

90 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd, brukes i løpet av 90 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Darunavir Viatris 800 mg tabletter, filmdrasjerte
darunavir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan Pharmaceuticals Limited,

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Darunavir Viatris 75 mg filmdrasjerte tabletter darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon .
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris
3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?

Darunavir brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som allerede har brukt andre antiretrovirale legemidler.

Darunavir må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris

Bruk ikke Darunavir Viatris

- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Bruk ikke Darunavir Viatris sammen med noen av de følgende legemidlene

Snakk med legen din om å bytte til et annet legemiddel hvis du tar noen av disse legemidlene.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Avanafil</i>	til behandling av impotens
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	til behandling av allergisymptomer
<i>Triazolam</i> og <i>oral</i> (tatt gjennom munnen) <i>midazolam</i>	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
<i>Cisaprid</i>	til behandling av enkelte magelidelser

<i>Kolkisin</i> (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhasfeber
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin</i> eller <i>sertindol</i>	til behandling av psykiatriske lidelser
<i>Ergotalkaloider</i> som <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin</i> og <i>metylergonovin</i>	til behandling av migrene hodepine
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, , ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
<i>Lovastatin, simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>	legemidler som senker kolesterolnivået
<i>Rifampicin</i>	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet <i>lopinavir/ritonavir</i>	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til behandling av hepatitt C-infeksjon
<i>Alfuzosin</i>	til behandling av forstørret prostata
<i>Sildenafil</i>	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
<i>Tikagrelor</i>	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
<i>Naloksegol</i>	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
<i>Dapoksetin</i>	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
<i>Domperidon</i>	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner darunavir med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Viatrix.

Darunavir kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar darunavir, kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar darunavir, kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar darunavir og raltegravir (mot hiv-infeksjon), kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B eller C. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta darunavir.
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å bekjempe infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Kontakt lege umiddelbart for å få nødvendig behandling hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som

- begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir kan øke risikoen for blødning.
 - Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
 - Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre

Darunavir har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke darunavir.

Barn

Darunavir er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og Darunavir Viatrix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med darunavir. Disse er nevnt under overskriften ”**Ta ikke Darunavir Viatrix sammen med noen av de følgende legemidlene**”

Darunavir kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av darunavir kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- Etinyløstradiol/drospirenon. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)

- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til å dempe immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon.* Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, betennelsessykdommer i tarmen, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom alternativer ikke kan brukes, bør slik bruk kun foretas etter medisinsk vurdering og under tett monitorering av legen din av hensyn til bivirkninger av kortikosteroidet.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir,* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser)

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av darunavir, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon.

Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av psykiatriske lidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om **alle** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Viatris sammen med mat og drikke

Se pkt. 3 "Hvordan du bruker Darunavir Viatris".

Graviditet og amming

Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke darunavir med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Viatris, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt darunavir.

Darunavir Viatris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under).

Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg Darunavir Viatris tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Legen vil gi beskjed om hvor mange darunavirtabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En darunavirdose består av	En ritonavir^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Legen vil gi beskjed om hvor mange Darunavir Viatris tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i andre styrker er tilgjengelig, og legen kan ha forskrevet en kombinasjon av tablettstyrker for å få til den passende doseringen.

Andre former av dette legemidlet kan være mer egnet for barn. Snakk med lege eller apotek.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt Darunavir Viatris 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 75 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Viatris er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En darunavir dose består av	En ritonavir ^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn

- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen darunavir og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet darunavir to ganger daglig skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med mat. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Du vil trenge en annen dose av darunavir som ikke kan gis med disse 75 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Viatrix er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 600 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 300 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

ELLER

- 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. darunavir 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne

- Ta alltid darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta 600 mg darunavir om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta 600 mg darunavir om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta darunavir sammen med mat. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- Darunavir Viatrix 75 mg og 150 mg tabletter er utviklet for bruk hos barn, men kan også brukes av voksne i enkelte tilfeller.

Dersom du tar for mye av Darunavir Viatrix

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Viatrix

Hvis du oppdager det **innen 6 timer**, så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid tablettene sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Viatrix og ritonavir

Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatrix og ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Viatrix og ritonavir før neste planlagte

tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris uten å snakke med legen din først

Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Viatris. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene:

Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med darunavir. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (ofte ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av darunavir må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlig) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakheter, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming

- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som darunavir. Disse er

- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter "EXP." Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kun flasker: Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Viatris

- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 75 mg darunavir (som etanolat).

- Andre innholdsstoffer er kolloidal, vannfri silikon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSpovidon, natriumstivelsesglykolat, hypromellose, magnesiumstearat.. Filmbrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol og talkum.

Hvordan Darunavir Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Darunavir Viatris 75 mg filmbrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale med to buede sider, preget med M på den ene siden og DV1 på den andre siden.

Darunavir Viatris 75 mg filmbrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 480 tabletter, og i plastflasker som inneholder 480 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark*

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠIE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46923

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland*

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige*

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Darunavir Viatris 150 mg filmdrasjerte tabletter darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris
3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?

Darunavir brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som allerede har brukt andre antiretrovirale legemidler.

Darunavir må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris

Bruk ikke Darunavir Viatris

- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Bruk ikke Darunavir Viatris sammen med noen av de følgende legemidlene

Snakk med legen din om å bytte til et annet legemiddel hvis du tar noen av disse legemidlene.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Avanafil</i>	til behandling av impotens
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	til behandling av allergisymptomer
<i>Triazolam</i> og <i>oral</i> (tatt gjennom munnen) <i>midazolam</i>	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
<i>Cisaprid</i>	til behandling av enkelte magelidelser
<i>Kolkisin</i> (dersom du har nyre- og/eller	til behandling av urinsyregikt eller familiær

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
leverproblemer)	middelohvsfeber
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol</i>	til behandling av psykiatriske lidelser
<i>Ergotalkaloider som ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin</i>	til behandling av migrene hodepine
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
<i>Lovastatin, simvastatin og lomitapid</i>	legemidler som senker kolesterolnivået
<i>Rifampicin</i>	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet <i>lopinavir/ritonavir</i>	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til behandling av hepatitt C-infeksjon
<i>Alfuzosin</i>	til behandling av forstørret prostata
<i>Sildenafil</i>	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
<i>Tikagrelor</i>	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
<i>Naloksegol</i>	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
<i>Dapoksetin</i>	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
<i>Domperidon</i>	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner darunavir med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Viatrix.

Darunavir kurerer ikkehiv-infeksjon.

De som tar darunavir, kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar darunavir, kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar darunavir og raltegravir (mot hiv-infeksjon), kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta darunavir.
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å bekjempe infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter

behandlingsstart. Kontakt lege umiddelbart for å få nødvendig behandling hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre

Darunavir har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke darunavir.

Barn

Darunavir er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og Darunavir Viatrix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med darunavir. Disse er nevnt under overskriften ”**Ta ikke Darunavir Viatrix sammen med noen av de følgende legemidlene**”

Darunavir kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av darunavir kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- Etinyløstradiol/drospirenon. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din

- situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
 - *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til demping av immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
 - *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, betennelsessykdommer i tarmen, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom alternativer ikke kan brukes, bør slik bruk kun foretas etter medisinsk vurdering og under tett monitorering av legen din av hensyn til bivirkninger av kortikosteroidet.
 - *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
 - *Salmeterol* (for behandling av astma)
 - *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
 - *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft).
 - *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
 - *Glekaprevir/pibrentasvir*, (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
 - *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
 - *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser)

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av darunavir, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon.

Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterk og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfallet eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* brukt som injeksjon, *zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av psykiatriske lidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om **alle** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Viatris sammen med mat og drikke

Se pkt. 3 "Hvordan du bruker Darunavir Viatris".

Graviditet og amming

Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke darunavir med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Viatris, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt Darunavir Viatris.

Darunavir Viatris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under).

Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg Darunavir Viatris tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Legen vil gi beskjed om hvor mange darunavirtabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En darunavirdose består av	En ritonavir^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Legen vil gi beskjed om hvor mange darunavirtabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i andre styrker er tilgjengelig, og legen kan ha forskrevet en kombinasjon av tablettstyrker for å få til den passende doseringen.

Darunavir Viatris mikstur, suspensjon er også tilgjengelig. Din lege vil bestemme om Darunavir Viatris tabletter eller mikstur, suspensjon er riktig for barnet.

Andre former av dette legemidlet kan være mer egnet for barn. Snakk med lege eller apotek.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt darunavir 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 150 mg tablettene. Andre styrker av darunavir er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En darunavir dose består av	En ritonavir ^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn

- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen darunavir og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet darunavir to ganger daglig skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med mat. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Du vil trenge en annen dose av darunavir som ikke kan gis med disse 150 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Viatrix er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 600 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 300 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.
- ELLER
- 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. darunavir 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne

- Ta alltid darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta 600 mg darunavir om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta 600 mg darunavir om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta darunavir sammen med mat. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- Darunavir Viatrix 75 mg og 150 mg tabletter er utviklet for bruk hos barn, men kan også brukes av voksne i enkelte tilfeller.

Dersom du tar for mye av Darunavir Viatrix

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Viatrix

Hvis du oppdager det **innen 6 timer**, så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid tablettene sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen

som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Viatris og ritonavir

Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatris og ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Viatris og ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris uten å snakke med legen din først

Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Viatris. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene.

Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med darunavir. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av darunavir må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlig) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnlighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt

- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakheter, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som darunavir. Disse er

- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens

legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter ”EXP.” Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kun flasker: Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Viatris

- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 150 mg darunavir.
- Andre innholdsstoffer er kolloidal, vannfri silikon, mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, natriumstivelsesglykolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmbrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol og talkum.

Hvordan Darunavir Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Darunavir Viatris 150 mg filmbrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale med to buede sider, preget med M på den ene siden og DV2 på den andre siden.

Darunavir Viatris 150 mg filmbrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 240 tabletter, og i plastflasker som inneholder 60 og 240 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti*BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46923

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: + 357 2220 7700

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

George Borg Barthet Ltd.

Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge*

Viatrix AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Darunavir Viatris 300 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris
3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?

Darunavir brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som allerede har brukt andre antiretrovirale legemidler.

Darunavir må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris

Bruk ikke Darunavir Viatris

- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Ta ikke Darunavir Viatris sammen med noen av de følgende legemidlene

Snakk med legen din om å bytte til et annet legemiddel hvis du tar noen av disse legemidlene.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Avanafil</i>	til behandling av impotens
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	til behandling av allergisymptomer
<i>Triazolam</i> og <i>oral</i> (tatt gjennom munnen) <i>midazolam</i>	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
<i>Cisaprid</i>	til behandling av enkelte magelidelser

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Kolkisin</i> (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin</i> eller <i>sertindol</i>	til behandling av psykiatriske lidelser
<i>Ergotalkaloider</i> som <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin</i> og <i>metylergonovin</i>	til behandling av migrene hodepine
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
<i>Lovastatin, simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>	legemidler som senker kolesterolnivået
<i>Rifampicin</i>	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet <i>lopinavir/ritonavir</i>	denne HIV-medisinen tilhører samme gruppe som darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til behandling av hepatitt C-infeksjon
<i>Alfuzosin</i>	til behandling av forstørret prostata
<i>Sildenafil</i>	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
<i>Tikagrelor</i>	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
<i>Naloksegol</i>	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
<i>Dapoksetin</i>	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
<i>Domperidon</i>	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner darunavir med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Viatrix.

Darunavir kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar darunavir, kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar darunavir, kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar darunavir og raltegravir (mot hiv-infeksjon), kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta darunavir.
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å bekjempe infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner

for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Kontakt lege umiddelbart for å få nødvendig behandling hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre

Darunavir har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke darunavir.

Barn

Darunavir er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og Darunavir Viatrix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med darunavir. Disse er nevnt under overskriften ”**Ta ikke Darunavir Viatrix sammen med noen av de følgende legemidlene**”

Darunavir kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av darunavir kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- Etinyløstradiol/drospirenon. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke.

Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.

- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til å dempe immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, betennelsessykdommer i tarmen, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom alternativer ikke kan brukes, bør slik bruk kun foretas etter medisinsk vurdering og under tett monitorering av legen din av hensyn til bivirkninger av kortikosteroidet.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser)

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av darunavir, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfallet eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av psykiatriske lidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om **alle** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Viatris sammen med mat og drikke

Se pkt. 3 "Hvordan du bruker Darunavir Viatris".

Graviditet og amming

Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke darunavir med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Viatris, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt Darunavir Viatris.

Darunavir Viatris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Du vil trenge en annen dose av darunavir som ikke kan gis med disse 300 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Viatris er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 600 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 300 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

ELLER

- 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. darunavir 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne

- Ta alltid darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta 600 mg darunavir om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta 600 mg darunavir om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta darunavir sammen med mat. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- Darunavir Viatris 75 mg og 150 mg tabletter er utviklet for bruk hos barn, men kan også brukes av voksne i enkelte tilfeller.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under).

Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg Darunavir Viatris tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Legen vil gi beskjed om hvor mange darunavirtabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En darunavirdose består av	En ritonavir ^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Legen vil gi beskjed om hvor mange darunavirtabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i lavere styrker er tilgjengelig, og legen kan ha forskrevet en kombinasjon av tablettstyrker for å få til den passende doseringen.

Andre former av dette legemidlet kan være mer egnet for barn. Snakk med lege eller apotek.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg darunavir + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg darunavir + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg darunavir + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt darunavir 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 300 mg tablettene. Andre styrker av darunavir er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En darunavir dose består av	En ritonavir ^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn

- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen darunavir og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet darunavir to ganger daglig skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med mat. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.

Dersom du tar for mye av Darunavir Viatrix

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Viatrix

Hvis du oppdager det **innen 6 timer**, så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid tablettene sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Viatrix og ritonavir

Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatrix og ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Viatrix og ritonavir før neste planlagte

tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris uten å snakke med legen din først

Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Viatris. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene:

Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med darunavir. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (ofte ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av darunavir må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlig) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakheter, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming

- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, trøtthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for antihiv-medisiner i samme familie som darunavir. Disse er

- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter "EXP." Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet kever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kun flasker: Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Viatris

- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 300 mg darunavir.
- Andre innholdsstoffer er kolloidal, vannfri silikon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon

(Type A), natriumstivelsesglykolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmbrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol og talkum.

Hvordan Darunavir Viatrix ser ut og innholdet i pakningen

Darunavir Viatrix 300 mg filmbrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale med to buede sider, preget med M på den ene siden og DV3 på den andre siden.

Darunavir Viatrix 300 mg filmbrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 30, 60 og 120 tabletter, og i plastflasker som inneholder 30 og 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti*

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠIE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46923

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija*

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Nederland

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

Norge*

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg

Darunavir Viatris 400 mg filmdrasjerte tabletter darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris
3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?

Darunavir brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 40 kg,

- som ikke tidligere har brukt andre antiretrovirale legemidler
- hos visse pasienter som har brukt antiretrovirale legemidler tidligere (legen din vil avgjøre dette).

Darunavir må tas samtidig med en lav dose kobicistat eller ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris

Bruk ikke Darunavir Viatris

- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor kobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Bruk ikke Darunavir Viatris sammen med noen av de følgende legemidlene

Snakk med legen din om å bytte til et annet legemiddel hvis du tar noen av disse legemidlene.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Avanafil</i>	til behandling av impotens
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	til behandling av allergisymptomer

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Triazolam</i> og oral (tatt gjennom munnen) <i>midazolam</i>	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
<i>Cisaprid</i>	til behandling av enkelte magelidelser
<i>Kolkisin</i> (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin</i> eller <i>sertindol</i>	til behandling av psykiatriske lidelser
<i>Ergotalkaloider</i> som <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin</i> og <i>metylergonovin</i>	til behandling av migrene hodepine
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
<i>Lovastatin, simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>	legemidler som senker kolesterolnivået
<i>Rifampicin</i>	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet <i>lopinavir/ritonavir</i>	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til behandling av hepatitt C-infeksjon
<i>Alfuzosin</i>	til behandling av forstørret prostata
<i>Sildenafil</i>	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
<i>Tikagrelor</i>	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
<i>Naloksegol</i>	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
<i>Dapoksetin</i>	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
<i>Domperidon</i>	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner darunavir med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Viatrix.

Darunavir kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar darunavir, kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar darunavir, kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar darunavir og raltegravir (mot hiv-infeksjon), kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta darunavir.
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å bekjempe infeksjoner som kan være tilstede

- uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Kontakt lege umiddelbart for å få nødvendig behandling hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre

Darunavir har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke darunavir.

Barn og ungdom

Darunavir er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og Darunavir Viatrix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med darunavir. Disse er nevnt under overskriften ”**Ta ikke Darunavir Viatrix sammen med noen av de følgende legemidlene**”

Darunavir kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre HIV-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av darunavir kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.

- Etinyløstradiol/drospirenon. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til å dempe immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, betennelsessykdommer i tarmen, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom alternativer ikke kan brukes, bør slik bruk kun foretas etter medisinsk vurdering og under tett monitorering av legen din av hensyn til bivirkninger av kortikosteroidet.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser)

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av darunavir, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterkt og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfieber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av psykiatriske lidelser)
- *Metformin* (til behandling av type 2 diabetes).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om **alle** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Viatris sammen med mat og drikke

Se pkt. 3 "Hvordan du bruker Darunavir Viatris".

Graviditet og amming

Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid kvinner. Gravide kvinner bør ikke bruke darunavir med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør

ikke ta darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Viatrix, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt Darunavir Viatrix.

Darunavir Viatrix inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Darunavir Viatrix

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatrix og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Darunavir Viatrix 400 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Dose for voksne som ikke tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Den vanlige dosen av darunavir er 800 mg (2 tabletter inneholdende 400 mg av Darunavir Viatrix eller 1 tablett inneholdende 800 mg av Darunavir Viatrix) én gang daglig.

Du må ta darunavir hver dag og alltid i kombinasjon med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir og med mat. Darunavir Viatrix virker ikke tilstrekkelig uten kobicistat eller ritonavir og mat. Du må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før du tar darunavir og kobicistat eller ritonavir. Type mat er ikke viktig. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke stoppe å ta darunavir og kobicistat eller ritonavir uten å ha snakket med legen din.

Instruksjoner for voksne

- Ta to 400 mg tabletter på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid darunavir sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir.
- Ta darunavir sammen med mat.
- Svelg tablettene med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre HIV-medisiner som du bruker i kombinasjon med darunavir og kobicistat eller ritonavir som legen din har bestemt.

Dose for voksne som tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir én gang daglig
ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 300 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Dosering for barn fra 3 år og med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, som veier minst 40 kg

og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

- Den vanlige dosen av darunavir er 800 mg (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.
ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 300 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg

- Ta 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid darunavir sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat.
- Ta darunavir sammen med mat.
- Svelg tablettene med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med darunavir og ritonavir eller kobicistat som legen din har bestemt.

Fjerning av den barnesikre korken

Plastboksen har en barnesikret skrukork og skal åpnes som følger:

- Dytt skrukorken av plast ned samtidig som den vrir mot klokken.
- Fjern den løse korken.

Dersom du tar for mye av Darunavir Viatris

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Viatris

Hvis du oppdager det **innen 12 timer**, så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid tablettene sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 12 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Viatris og kobicistat eller ritonavir

Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatris og kobicistat eller ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Viatris og kobicistat eller ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris uten å snakke med legen din først

Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Viatris. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.**4.**

4 Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i

noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene:

Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med darunavir. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av darunavir må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlig) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakheter, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, tretthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet

- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-HIV-medisiner i samme familie som darunavir. Disse er

- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens

legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter ”EXP.” Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kun flasker: Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Viatris

- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 400 mg darunavir.
- Andre innholdsstoffer er kolloidal, vannfri silikon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSpovidon (Type A), natriumstivelsesglykolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmbrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol og talkum.

Hvordan Darunavir Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Darunavir Viatris 400 mg filmbrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale med to buede sider, preget med M på den ene siden og DV4 på den andre siden.

Darunavir Viatris 400 mg filmbrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 30 og 60 tabletter, og i plastflasker som inneholder 60 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva*

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288
(Jungtinė Karalystė)

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti*

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46923

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland*

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Darunavir Viatris 600 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris
3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?

Darunavir brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 15 kg, og som ikke tidligere har brukt andre antiretrovirale legemidler, samt hos visse pasienter som har brukt antiretrovirale legemidler tidligere (legen din vil avgjøre dette). Darunavir må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris

Bruk ikke Darunavir Viatris

- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor kobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Bruk ikke Darunavir Viatris sammen med noen av de følgende legemidlene

Snakk med legen din om å bytte til et annet legemiddel hvis du tar noen av disse legemidlene.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Avanafil</i>	til behandling av impotens
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	til behandling av allergisymptomer
<i>Triazolam</i> og <i>oral</i> (tatt gjennom munnen) <i>midazolam</i>	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
<i>Cisaprid</i>	til behandling av enkelte magelidelser

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Kolkisin</i> (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
<i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin</i> eller <i>sertindol</i>	til behandling av psykiatriske lidelser
<i>Ergotalkaloider</i> som <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin</i> og <i>metylergonovin</i>	til behandling av migrene hodepine
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
<i>Lovastatin, simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>	legemidler som senker kolesterolnivået
<i>Rifampicin</i>	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet <i>lopinavir/ritonavir</i>	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til behandling av hepatitt C-infeksjon
<i>Alfuzosin</i>	til behandling av forstørret prostata
<i>Sildenafil</i>	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
<i>Tikagrelor</i>	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
<i>Naloksegol</i>	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
<i>Dapoksetin</i>	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
<i>Domperidon</i>	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner darunavir med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Viatrix.

Darunavir kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar darunavir, kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar darunavir, kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar darunavir og raltegravir (mot hiv-infeksjon), kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta darunavir.
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å bekjempe infeksjoner som kan være tilstede uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner

for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Kontakt lege umiddelbart for å få nødvendig behandling hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.

- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre

Darunavir har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke darunavir.

Barn

Darunavir er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 15 kg.

Andre legemidler og Darunavir Viatris

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med darunavir. Disse er nevnt under overskriften ”**Ta ikke Darunavir Viatris sammen med noen av de følgende legemidlene**”

Darunavir kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av darunavir kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.
- *Etinylostradiol/drospirenon*. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke.

Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.

- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til å dempe immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, betennelsessykdommer i tarmen, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom alternativer ikke kan brukes, bør slik bruk kun foretas etter medisinsk vurdering og under tett monitorering av legen din av hensyn til bivirkninger av kortikosteroidet.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser)

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av Darunavir Viatrix, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterk og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavuconazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfallet eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av psykiatriske lidelser).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om **alle** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Viatrix sammen med mat og drikke

Se pkt. 3 "Hvordan du bruker Darunavir Viatrix".

Graviditet og amming

Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke darunavir med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Viatrix, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt Darunavir Viatris.

Darunavir Viatris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Dosering for voksne som ikke tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)

Du vil trenge en annen dose av Darunavir Viatris som ikke kan gis med disse 600 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Viatris er tilgjengelige.

Dose for voksne som tidligere har brukt antiretrovirale legemidler før (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 600 mg Darunavir Viatris (2 tabletter som inneholder 300 mg Darunavir Viatris eller 1 tablett som inneholder 600 mg Darunavir Viatris) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.
- ELLER
- 800 mg Darunavir Viatris (2 tabletter som inneholder 400 mg Darunavir Viatris eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Viatris) sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. Darunavir Viatris 400 mg og 800 mg tabletter skal kun brukes til å gi en dosering på 800 mg én gang daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for voksne

- Ta alltid Darunavir Viatris sammen med ritonavir. Darunavir Viatris virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Ta en Darunavir Viatris 600 mg tablett om morgenen sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta en Darunavir Viatris 600 mg tablett om kvelden sammen med 100 mg ritonavir.
- Ta Darunavir Viatris sammen med mat. Darunavir Viatris virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- Darunavir Viatris 75 mg og 150 mg er utviklet for bruk hos barn, men kan også brukes av voksne i enkelte tilfeller.

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg og som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen til bruk én gang daglig, basert på barnets vekt (se tabell under). Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 800 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig.

Legen vil gi beskjed om hvor mange darunavirtabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta.

Vekt	En Darunavir Viatris dose består av	En ritonavir ^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Dosering for barn fra 3 år og som veier minst 15 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Legen vil finne den riktige dosen basert på barnets vekt (se tabell under). Legen vil avgjøre hvorvidt dosering én gang daglig eller to ganger daglig passer for barnet. Denne dosen må ikke overskride dosen som er anbefalt til voksne, som er 600 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig eller 800 mg darunavir tatt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig. Legen vil gi beskjed om hvor mange Darunavir Viatris tabletter og hvor mye ritonavir (kapsler, tabletter eller mikstur) barnet skal ta. Tabletter i lavere styrker er tilgjengelig for å få til den passende doseringen. Andre former av dette legemidlet kan være mer egnet for barn. Snakk med lege eller apotek.

Dosering to ganger daglig

Vekt	En dose består av
mellom 15 og 30 kg	375 mg Darunavir Viatris + 50 mg ritonavir to ganger daglig
mellom 30 og 40 kg	450 mg Darunavir Viatris + 60 mg ritonavir to ganger daglig
mer enn 40 kg*	600 mg Darunavir Viatris + 100 mg ritonavir to ganger daglig

* til barn fra 12 år og eldre som veier minst 40 kg, vil barnets lege avgjøre hvorvidt Darunavir Viatris 800 mg én gang daglig skal brukes. Dette kan ikke gis med disse 600 mg tablettene. Andre styrker av Darunavir Viatris er tilgjengelige.

Dosering én gang daglig

Vekt	En Darunavir Viatris dose består av	En ritonavir ^a dose består av
mellom 15 og 30 kg	600 mg	100 mg
mellom 30 og 40 kg	675 mg	100 mg
mer enn 40 kg	800 mg	100 mg

^a ritonavir mikstur oppløsning: 80 mg/ml

Instruksjoner for barn

- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med ritonavir. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten ritonavir.
- Barnet skal alltid ta den bestemte dosen darunavir og ritonavir to ganger daglig eller én gang daglig. Dersom det er foreskrevet darunavir to ganger daglig, skal barnet ta en dose om morgenen og en dose på kvelden. Barnets lege vil bestemme egnet dosering for barnet ditt.
- Barnet skal alltid ta darunavir sammen med mat. Darunavir virker ikke tilfredsstillende uten mat. Typen mat er ikke viktig.
- Barnet skal svelge tablettene med drikke som for eksempel vann eller melk.
- Darunavir Viatris 75 mg og 150 mg tabletter er utviklet for bruk hos barn som veier mindre enn 40 kg, men kan også brukes i enkelte tilfeller.

Dersom du tar for mye av Darunavir Viatris

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Viatris

Hvis du oppdager det **innen 6 timer**, så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid tablettene sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 6 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Viatris og ritonavir

Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatris og ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Viatris og ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris uten å snakke med legen din først

Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Viatris. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4 Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene:

Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med darunavir. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av darunavir må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlig) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsovningproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten

- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakheter, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, tretthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsførstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud
- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som darunavir. Disse er

- muskelsmerter, ømhet eller svakheter. I sjeldne tilfeller kan disse muskelførstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter "EXP." Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Kun flasker: Etter anbrudd, brukes i løpet av 100 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Viatris

- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 600 mg darunavir.
- Andre innholdsstoffer er kolloidal, vannfri silikon, mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, natriumstivelsesglykolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmbrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol og talkum.

Hvordan Darunavir Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Darunavir Viatris 600 mg filmbrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale med to buede sider, preget med M på den ene siden og DV5 på den andre siden.

Darunavir Viatris 600 mg filmbrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 30 og 60 tabletter, og i plastflasker som inneholder 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

iTa kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

ViatriS ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

ViatriS Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

ViatriS AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Tηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

ViatriS Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2 00

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46923

Suomi/Finland

ViatriS Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Tηλ: + 357 2220 7700

Sverige

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

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Darunavir Viatris 800 mg filmdrasjerte tabletter

darunavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris
3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Darunavir Viatris er og hva det brukes mot

Hva er Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris inneholder virkestoffet darunavir. Darunavir er et antiretroviralt legemiddel som brukes i behandling av humant immunsvikt virus (hiv)-infeksjon. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere. Darunavir virker ved å redusere mengden hiv i kroppen din. Dette vil forbedre immunsystemet ditt og redusere risikoen for at sykdommer forbundet med hiv-smitte utvikler seg.

Hva brukes det til?

Darunavir brukes til behandling av hiv-smittede voksne og barn over 3 år med kroppsvekt på minst 40 kg, og

- som ikke tidligere har brukt andre antiretrovirale legemidler
- hos visse pasienter som har brukt antiretrovirale legemidler tidligere (legen din vil avgjøre dette).

Darunavir må tas samtidig med en lav dose ritonavir og andre hiv-medisiner. Legen din vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av legemidler som er best for deg.

2. Hva du må vite før du bruker Darunavir Viatris

Bruk ikke Darunavir Viatris

- dersom du er **allergisk** overfor darunavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor kobicistat eller ritonavir.
- hvis du har **alvorlige leverproblemer**. Snakk med legen hvis du er usikker på hvor alvorlig din leversykdom er. Det kan være nødvendig å ta noen nye prøver.

Bruk ikke Darunavir Viatris sammen med noen av de følgende legemidlene

Snakk med legen din om å bytte til et annet legemiddel hvis du tar noen av disse legemidlene.

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Avanafil</i>	til behandling av impotens
<i>Astemizol</i> eller <i>terfenadin</i>	til behandling av allergisymptomer

Legemiddel	Hensikt med legemidlet
<i>Triazolam</i> og oral (tatt gjennom munnen) <i>midazolam</i>	brukes for å hjelpe deg til å sove og/eller dempe angst
<i>Cisaprid</i>	til behandling av enkelte magelidelser
<i>Kolkisin</i> (dersom du har nyre- og/eller leverproblemer)	til behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozid</i> , <i>kvetiapin</i> eller <i>sertindol</i>	til behandling av psykiatriske lidelser
<i>Ergotalkaloider</i> som <i>ergotamin</i> , <i>dihydroergotamin</i> , <i>ergonovin</i> og <i>metylergonovin</i>	til behandling av migrene hodepine
<i>Amiodaron</i> , <i>bepidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradin</i> , <i>kinidin</i> , <i>ranolazin</i>	for behandling av visse hjertelidelser som for eksempel unormale hjerteslag
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> og <i>lomitapid</i>	legemidler som senker kolesterolnivået
<i>Rifampicin</i>	til behandling av noen infeksjoner som tuberkulose
Kombinasjonspreparatet <i>lopinavir/ritonavir</i>	denne hiv-medisinen tilhører samme gruppe som darunavir
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til behandling av hepatitt C-infeksjon
<i>Alfuzosin</i>	til behandling av forstørret prostata
<i>Sildenafil</i>	til behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet
<i>Tikagrelor</i>	bidrar til å hindre av blodplater klumper seg sammen ved behandling av pasienter som har hatt hjerteinfarkt
<i>Naloksegol</i>	til behandling av forstoppelse forårsaket av opioider
<i>Dapoksetin</i>	til behandling av for tidlig sædavgang (ejakulasjon)
<i>Domperidon</i>	til behandling av kvalme og oppkast

Ikke kombiner darunavir med produkter som inneholder Johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Darunavir Viatrix.

Darunavir kurerer ikke hiv-infeksjon.

De som tar darunavir, kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre hiv-relaterte sykdommer. Hold jevnlig kontakt med legen.

De som tar darunavir, kan utvikle hudutslett. I sjeldne tilfeller kan utslettet bli alvorlig og eventuelt livstruende. Kontakt lege uansett hvis du får hudutslett.

Hos pasienter som tar darunavir og raltegravir (mot hiv-infeksjon), kan utslett (vanligvis lett eller moderat) forekomme oftere enn hos pasienter som tar bare ett av disse legemidlene.

Fortell legen om din situasjon FØR og UNDER behandlingen

Forsikre deg om at du har sjekket de følgende punktene og fortell legen din om noen av dem angår deg.

- Fortell legen om du har hatt **leverproblemer** tidligere, inkludert hepatitt B- eller C-infeksjon. Legen må vurdere hvor alvorlige leverproblemer du har hatt før det avgjøres om du kan ta darunavir.
- Fortell legen om du har **diabetes**. Darunavir kan føre til økte sukkernivåer i blodet.
- Fortell legen umiddelbart hvis du merker **symptomer på infeksjon** (som hovne lymfeknuter og feber). Hos noen pasienter med fremskreden hiv-infeksjon og tidligere opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner inntreffe kort tid etter igangsatt anti-hiv-behandling. Det antas at disse symptomene skyldes en forbedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i bedre stand til å bekjempe infeksjoner som kan være tilstede

- uten tydelige symptomer.
- I tillegg til opportunistiske infeksjoner kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Kontakt lege umiddelbart for å få nødvendig behandling hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet.
- Fortell legen din om du har **hemofili** (blødersykdom). Darunavir kan øke risikoen for blødning.
- Fortell legen din om du er **allergisk mot sulfonamider** (brukes for eksempel til behandling av visse infeksjoner).
- Informer legen din hvis du får **muskel- eller skjelettproblemer**. Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en beinlidelse kalt osteonekrose (beinvevet dør grunnet manglende blodtilførsel til beinet). Noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne lidelsen er blant annet varigheten av antiretroviral kombinasjonsbehandling, bruk av kortikosteroider, forbruk av alkohol, sterk hemming av immunforsvaret (immunsuppresjon) og forhøyet kroppsmasseindeks. Tegn på osteonekrose er stivhet, verking og smerter i ledd (spesielt i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Vennligst informer legen din hvis du merker noen av disse symptomene.

Eldre

Darunavir har bare blitt brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år. Hvis du er i denne alderen, vennligst diskuter med legen din om du kan bruke darunavir.

Barn

Darunavir er ikke til bruk for barn yngre enn 3 år eller barn som veier mindre enn 40 kg.

Andre legemidler og Darunavir Viatrix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler.

Det er noen legemidler som du **ikke må kombinere** med darunavir. Disse er nevnt under overskriften ”**Ta ikke Darunavir Viatrix sammen med noen av de følgende legemidlene**”

Darunavir kan som oftest kombineres med anti-hiv-medisiner som tilhører en annen klasse [for eksempel NRTI (nukleosid reverstranskriptasehemmere), NNRTI (ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere), CCR5-antagonister og FI (fusjonshemmere)]. Darunavir med ritonavir er ikke utprøvd sammen med alle proteasehemmere, og skal ikke brukes sammen med andre hiv-proteasehemmere. I noen tilfeller kan dosen av andre legemidler måtte endres. Fortell derfor alltid legen din om du tar andre anti-hiv-medisiner og følg nøye legens instruksjoner om hvilke legemidler som kan kombineres.

Effekten av darunavir kan reduseres om du tar noen av legemidlene under. Fortell legen din om du tar:

- *Fenobarbital, fenytoin* (som forhindrer krampeanfall)
- *Deksametason* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (hiv-infeksjon)
- *Rifapentin, rifabutin* (legemidler til behandling av visse infeksjoner som tuberkulose)
- *Sakinavir* (hiv-infeksjon).

Darunavir kan også påvirke effekten av andre medisiner, og legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver. Fortell legen din om du tar:

- *Amlodipin, diltiazem, disopyramid, karvedilol, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nifedipin, nikardipin, propafenon, timolol, verapamil* (mot hjertesykdom) ettersom den terapeutiske effekten eller bivirkninger av disse legemidlene kan forsterkes.
- *Apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, warfarin, klopidogrel* (for å hindre koagulasjon av blod) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger kan endres.
- Østrogenbasert hormonell prevensjon og hormonsubstitusjonsterapi. Darunavir kan redusere effekten av disse. Ved bruk til prevensjon anbefales alternativ ikke-hormonell prevensjon.

- Etinyløstradiol/drospirenon. Darunavir kan øke risikoen for forhøyet kaliumnivå forårsaket av drospirenon.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (kolesterolsenkende). Risikoen for muskelskade kan øke. Legen din vil vurdere hvilken kolesterolsenkende behandling som er best egnet for din situasjon.
- *Klaritromycin* (antibiotika)
- *Ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (til å dempe immunsystemet) fordi terapeutisk effekt eller bivirkninger av disse legemidlene kan økes.
- *Kortikosteroider, inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Disse legemidlene brukes til behandling av allergier, astma, betennelsessykdommer i tarmen, betennelsestilstander i hud, øyne, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Disse legemidlene inntas vanligvis via munnen, inhaleres, injiseres eller påføres huden. Dersom alternativer ikke kan brukes, bør slik bruk kun foretas etter medisinsk vurdering og under tett monitorering av legen din av hensyn til bivirkninger av kortikosteroidet.
- *Buprenorfin/nalokson* (for behandling av opioidavhengighet)
- *Salmeterol* (for behandling av astma)
- *Artemeter/lumefantrin* (en kombinasjon av legemidler for behandling av malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (til behandling av kreft)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (mot impotens eller til behandling av en hjerte- og lungesykdom kalt lungearteriehypertensjon)
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (til behandling av hepatitt C-infeksjon)
- *Fentanyl, oksykodon, tramadol* (til behandling av smerter)
- *Fesoterodin, solifenacin* (til behandling av urinveislidelser)

Legen din vil kanskje ta noen ekstra blodprøver, og dosering av andre legemidler må kanskje endres fordi bivirkninger eller terapeutisk effekt av disse, eller terapeutisk effekt eller bivirkninger av Darunavir Viatrix, kan påvirkes i forbindelse med kombinasjon. Fortell legen din om du tar:

- *Dabigatraneteksilat, edoksaban, warfarin* (for å hindre koagulasjon av blod)
- *Alfentanil* (sterk og korttidsvirkende smertestillende injeksjonsmedisin som brukes ved operasjoner)
- *Digoksin* (for behandling av visse hjertelidelser)
- *Klaritromycin* (antibiotikum)
- *Itrakonazol, isavukonazol, flukonazol, posakonazol, klotrimazol* (til behandling av soppinfeksjoner). Vorikonazol skal kun brukes etter medisinsk vurdering.
- *Rifabutin* (mot bakterielle infeksjoner)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (mot impotens eller høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroksetin, sertralin, trazodon* (for å behandle depresjon og angst)
- *Maraviroc* (for å behandle hiv-infeksjon)
- *Metadon* (til behandling av opiatavhengighet)
- *Karbamazepin, klonazepam* (for å forebygge krampeanfall eller for å behandle visse typer nervesmerter)
- *Kolkisin* (for behandling av urinsyregikt eller familiær middelhavsfeber)
- *Bosentan* (for behandling av høyt blodtrykk i lungekretsløpet)
- *Buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam brukt som injeksjon, zolpidem* (beroligende midler)
- *Perfenazin, risperidon, tioridazin* (til behandling av psykiatriske lidelser)
- *Metformin* (til behandling av type 2 diabetes).

Dette er **ikke** en komplett legemiddelliste. Informer helsepersonell om **alle** legemidlene du tar.

Inntak av Darunavir Viatrix sammen med mat og drikke

Se pkt. 3 "Hvordan du bruker Darunavir Viatrix".

Graviditet og amming

Fortell legen din med én gang om du er gravid eller planlegger å bli gravid. Gravide kvinner bør ikke bruke darunavir med ritonavir hvis ikke legen har anbefalt det spesielt. Gravide kvinner bør ikke ta

darunavir med kobicistat.

Kvinner bør ikke amme hvis de får Darunavir Viatris, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes.

Kvinner som er hiv-smittet, anbefales å ikke amme da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.

Kjøring og bruk av maskiner

Kjør ikke bil, og bruk ikke maskiner hvis du føler deg svimmel etter å ha tatt darunavir.

Darunavir Viatris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Darunavir Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som beskrevet i dette pakningsvedlegget eller som lege, apotek eller sykepleier har fortalt deg. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris og ritonavir uten å snakke med legen din selv om du føler deg bedre.

Etter oppstart av behandling må du ikke endre doseringen eller doseringsformen eller stoppe behandlingen uten å få instruksjoner fra legen din.

Darunavir Viatris 800 mg tabletter er kun beregnet for dosering én gang daglig.

Dose for voksne som ikke tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Den vanlige dosen av darunavir er 800 mg (2 tabletter inneholdende 400 mg av darunavir eller 1 tablett inneholdende 800 mg av darunavir) én gang daglig.

Du må ta darunavir hver dag og alltid i kombinasjon med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir og med mat. Darunavir virker ikke tilstrekkelig uten kobicistat eller ritonavir og mat. Du må spise et måltid eller et mellommåltid innen 30 minutter før du tar darunavir og kobicistat eller ritonavir. Type mat er ikke viktig. Selv om du føler deg bedre, skal du ikke stoppe å ta darunavir og kobicistat eller ritonavir uten å ha snakket med legen din.

Instruksjoner for voksne

- Ta en 800 mg tablett på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid darunavir sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir.
- Ta darunavir sammen med mat.
- Svelg tablett med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med darunavir og kobicistat eller ritonavir som legen din har bestemt.

Dose for voksne som tidligere har brukt antivirale legemidler (legen din vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 150 mg kobicistat eller 100 mg ritonavir én gang daglig
ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 300 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg, som ikke har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

- Den vanlige dosen av darunavir er 800 mg (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.

Dosering for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg, som har brukt antiretrovirale legemidler før (barnets lege vil avgjøre dette)

Dosen er enten:

- 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat én gang daglig.
ELLER
- 600 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 300 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 600 mg darunavir) sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Diskuter med legen hvilken dose som er riktig for deg.

Instruksjoner for barn fra 3 år med ritonavir, og fra 12 år med kobicistat, og som veier minst 40 kg

- Ta 800 mg darunavir (2 tabletter som inneholder 400 mg darunavir eller 1 tablett som inneholder 800 mg Darunavir Viatris) på samme tid, én gang daglig, hver dag.
- Ta alltid darunavir sammen med 100 mg ritonavir eller 150 mg kobicistat.
- Ta darunavir sammen med mat.
- Svelg tablettene med væske som vann eller melk.
- Ta dine andre hiv-medisiner som du bruker i kombinasjon med darunavir og ritonavir eller kobicistat som legen din har bestemt.

Dersom du tar for mye av Darunavir Viatris

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier med en gang.

Dersom du har glemt å ta Darunavir Viatris

Hvis du oppdager det **innen 12 timer**, så må du ta tablettene med en gang. Ta alltid tablettene sammen med ritonavir og mat. Hvis du oppdager det **etter 12 timer**, la være å ta tablettene og ta den neste dosen som vanlig. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp etter inntak av Darunavir Viatris og kobicistat eller ritonavir

Hvis du kaster opp **innen 4 timer** etter inntak av legemidlet, skal en ny dose Darunavir Viatris og kobicistat eller ritonavir tas sammen med mat så snart som mulig. Hvis du kaster opp **senere enn 4 timer** etter inntak av legemidlet, trenger du ikke ta en ny dose Darunavir Viatris og kobicistat eller ritonavir før neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen **hvis du er usikker** på hva du skal gjøre dersom du har glemt en dose eller kaster opp.

Ikke avbryt behandlingen med Darunavir Viatris uten å snakke med legen din først

Legemidler mot hiv kan gjøre at du føler deg bedre. Selv om du føler deg bedre skal du ikke slutte å bruke Darunavir Viatris. Snakk med legen din først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4 Mulige bivirkninger

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell legen din om du får noen av disse bivirkningene:

Leverproblemer som av og til kan være alvorlige, er rapportert. Legen din vil ta blodprøver før du begynner med darunavir. Hvis du har kronisk hepatitt B- eller C-infeksjon, vil legen din ta blodprøver oftere da du kan ha større risiko for å utvikle leverproblemer. Snakk med legen din om tegn og symptomer på leverproblemer. Dette kan inkludere at huden eller det hvite i øyet blir gulere, mørk (tefarget) urin, blek avføring, kvalme, oppkast, redusert matlyst eller smerter, verk eller smerter og ubehag på høyre side under ribbena.

Hudutslett (oftere ved bruk sammen med raltegravir), kløe. Utslettet er vanligvis mildt til moderat. Et hudutslett kan også være symptom på en sjelden, alvorlig tilstand. Det er viktig at du rådfører deg med legen dersom du får utslett. Legen din vil fortelle deg hvordan du skal behandle symptomene dine eller om bruken av darunavir må avsluttes.

Andre alvorlige bivirkninger var diabetes (vanlig) og betennelse i bukspyttkjertelen (mindre vanlige).

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- diaré.

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- oppkast, kvalme, magesmerter eller oppsvulmet mage, dyspepsi og oppblåsthet
- hodepine, tretthet, svimmelhet, søvnighet, nummenhet, prikking eller smerter i hender eller føtter, tap av krefter, innsøvningsproblemer

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- brystsmerte, forandret elektrokardiogram, hurtige hjerteslag
- redusert eller unormal følsomhet i huden, stikking eller brennende følelse, oppmerksomhetsforstyrrelser, svekket hukommelse, balanseproblemer
- pustevansker, hoste, neseblod, sår hals
- betennelse i magen eller munnen, halsbrann, brekninger, tørr munn, ubehag i magen, forstoppelse, oppstøt
- nyresvikt, nyrestein, vannlatingsproblemer, hyppig eller overdreven vannlating, noen ganger om natten
- elveblest (urtikaria), kraftige hevelser i hud og annet vev (hyppigst lepper eller øyne), eksem, overdreven svetting, nattesvette, håravfall, akne, skjellende hud, fargeforandringer på neglene
- muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakheter, smerter i armer og ben, benskjørhet
- redusert kapasitet i skjoldbruskkjertelen, dette kan sees på en blodprøve
- høyt blodtrykk, rødming
- røde eller tørre øyne
- feber, hevelser i bena grunnet væskeopphopning, sykdomsfølelse, irritabilitet, smerter
- symptomer på infeksjon, herpes simplex
- impotens, forstørrede bryster
- søvnproblemer, tretthet, depresjon, angst, unormale drømmer, redusert sexlyst.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)

- en reaksjon kalt DRESS [alvorlig utslett som kan følges av feber, utmattelse, hevelse i ansikt eller lymfekjertler, økt antall eosinofile (type hvite blodlegemer), påvirkning på lever, nyre eller lunger]
- hjerteinfarkt, langsomme hjerteslag, hjertebank
- synsforstyrrelser
- frysninger, føle seg unormal
- følelse av forvirring eller desorientering, endret humør, rastløshet
- besvimelser, epileptiske anfall, endring i eller tap av smak
- munnsår, blodig oppkast, betennelse i leppene, tørre lepper, belegg på tungen
- rennende nese
- skader i huden, tørr hud

- stive muskler eller ledd, leddsmerter med eller uten betennelse
- endret antall av enkelte blodlegemer eller blodverdier. Dette kan sees på blod- og/eller urinprøvesvarene. Legen din vil forklare dette for deg. Eksempler er: økt antall hvite blodlegemer
- darunavirkrystaller i nyrene som forårsaker nyresykdom.

Noen bivirkninger er typiske for anti-hiv-medisiner i samme familie som darunavir. Disse er

- muskelsmerter, ømhet eller svakhet. I sjeldne tilfeller kan disse muskelforstyrrelsene være alvorlige

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/pasientmelding. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Darunavir Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etiketten etter ”EXP.” Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

For blistere med plast på den ene siden og aluminium på den andre siden: Oppbevares ved høyst 25 °C.

For blistere med aluminium på begge sider: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For flasker: Etter anbrudd, brukes innen 90 dager. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Darunavir Viatris

- Virkestoff er darunavir. Hver tablett inneholder 800 mg darunavir.
- Andre innholdsstoffer er kolloidal, vannfri silikon, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSpovidon, natriumstivelsesglykolat, hypromellose, magnesiumstearat. Filmbrasjeringen inneholder delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol og talkum.

Hvordan Darunavir Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Darunavir Viatris 800 mg filmbrasjerte tabletter er hvite til offwhite, ovale med to buede sider, preget med M på den ene siden og DV8 på den andre siden.

Darunavir Viatris 800 mg filmbrasjerte tabletter er tilgjengelige i blisterpakninger som inneholder 30 tabletter, og i plastflasker som inneholder 30, 60 og 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Mylan Pharmaceuticals Limited,
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN,
Irland

Tilvirker

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

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

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

George Borg Barthet Ltd.
Tel: + 356 212 44205 / +356 212 44206

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge*

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46923

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland*

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.