

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Sandoz 75 mg, filmomhulde tabletten
Darunavir Sandoz 150 mg, filmomhulde tabletten
Darunavir Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten
Darunavir Sandoz 600 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darunavir Sandoz 75 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg darunavir.

Darunavir Sandoz 150 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg darunavir.

Darunavir Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg darunavir.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 1,296 mg zonnegeel FCF (E110).

Darunavir Sandoz 600 mg, filmomhulde tabletten Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 2,592 mg zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

75 mg filmomhulde tabletten

Witte, capsulevormige filmomhulde tablet met de opdruk '75' aan de ene zijde en de andere zijde blanco.

Afmetingen: ongeveer 8,6 mm x 4,6 mm.

150 mg filmomhulde tabletten

Witte, ovale filmomhulde tablet met de opdruk '150' aan de ene zijde en de andere zijde blanco.

Afmetingen: ongeveer 11,1 mm x 5,6 mm.

300 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ovale filmomhulde tablet met de opdruk '300' aan de ene zijde en de andere zijde blanco.

Afmetingen: ongeveer 15,1 mm x 7,6 mm.

600 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ovale filmomhulde tablet met de opdruk '600' aan de ene zijde en de andere zijde blanco.

Afmetingen: ongeveer 20,1 mm x 10,1 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Darunavir Sandoz, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, geïndiceerd voor de behandeling van patiënten geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1).

Darunavir Sandoz 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's samen te stellen (zie rubriek 4.2):

- voor de behandeling van hiv-1-infectie bij met antiretrovirale therapie (ART) voorbehandelde volwassen patiënten, waaronder sterk voorbehandelde patiënten;
- voor de behandeling van hiv-1-infectie bij pediatrie patiënten vanaf 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg.

Bij de beslissing om behandeling met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir te starten, dienen de behandelingsgeschiedenis van de individuele patiënt en de patronen van mutaties geassocieerd met verschillende middelen zorgvuldig in overweging te worden genomen. Genotypische of fenotypische bepalingen (indien beschikbaar) en de behandelingsgeschiedenis moeten als leidraad dienen voor het gebruik van Darunavir Sandoz.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hiv-infecties. Nadat de behandeling met Darunavir Sandoz is ingesteld, dienen patiënten het advies te krijgen de dosis of toedieningsvorm niet te veranderen noch met de behandeling te stoppen zonder overleg met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Darunavir Sandoz moet altijd oraal worden toegediend met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met Darunavir Sandoz wordt ingesteld.

ART-voorbehandelde volwassen patiënten

Het aanbevolen doseringsschema is 600 mg tweemaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir tweemaal daags met voedsel. Darunavir Sandoz tabletten van 75 mg, 150 mg, 300 mg en 600 mg kunnen worden gebruikt om een schema van tweemaal daags 600 mg op te stellen.

Het gebruik van 75 mg en 150 mg tabletten om de aanbevolen dosis te bereiken, is aangewezen als er een mogelijkheid bestaat van overgevoeligheid voor specifieke kleurstoffen of als er problemen zijn met het doorslikken van de 300 mg en 600 mg tabletten.

ART-naïeve volwassen patiënten

Voor dosisaanbevelingen bij ART-naïeve patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor Darunavir Sandoz 400 mg en 800 mg tabletten.

ART-naïeve pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg)
De dosering van Darunavir Sandoz en ritonavir bij pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht wordt weergegeven in onderstaande tabel.

Aanbevolen dosis voor therapie-naïeve pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar) voor darunavir tabletten en ritonavir^a	
Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (eenmaal daags met voedsel)
≥15 kg tot <30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags
≥30 kg tot <40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags
≥40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags

^a ritonavir 80 mg/ml drank

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg)

Gewoonlijk wordt aanbevolen Darunavir Sandoz tweemaal daags in te nemen, samen met ritonavir en met voedsel.

Bij patiënten die eerder zijn blootgesteld aan antiretrovirale geneesmiddelen, maar die geen darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* hebben en die in het plasma <100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en $\geq 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l hebben, kan een doseringsschema met eenmaal daagse inname van Darunavir Sandoz samen met ritonavir en met voedsel worden gebruikt.

* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

Darunavir Sandoz 75 mg/150 mg:

De dosering van Darunavir Sandoz en ritonavir bij pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht wordt weergegeven in onderstaande tabel. De aanbevolen dosis Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir mag de aanbevolen dosis voor volwassenen (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) niet overschrijden.

Aanbevolen dosis voor voorbehandelde pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar) voor darunavir tabletten en ritonavir^a		
Lichaamsgewicht (kg)	Dosis (eenmaal daags met voedsel)	Dosis (tweemaal daags met voedsel)
≥15 kg tot <30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags	375 mg darunavir/50 mg ritonavir tweemaal daags
≥30 kg tot <40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags	450 mg darunavir/60 mg ritonavir tweemaal daags
≥40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags	600 mg darunavir/100 mg ritonavir tweemaal daags

^a met ritonavir 80 mg/ml drank

Voor ART-voorbehandelde pediatrische patiënten wordt aanbevolen te testen op het hiv-genotype. Wanneer dit echter niet mogelijk is, wordt bij hiv-proteaseremmer-naïeve pediatrische patiënten het doseringsschema met eenmaal daagse inname van Darunavir Sandoz/ritonavir aanbevolen en bij hiv-proteaseremmer-voorbehandelde patiënten het doseringsschema met tweemaal daagse inname.

Het gebruik van uitsluitend de 75 mg en 150 mg tabletten om de aanbevolen dosis van Darunavir Sandoz te bereiken, kan aangewezen zijn als er een mogelijkheid bestaat van overgevoeligheid voor specifieke kleurstoffen.

Advies over gemiste doses

Als een dosis Darunavir Sandoz en/of ritonavir vergeten is en dit wordt opgemerkt binnen 6 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis Darunavir Sandoz met ritonavir zo snel mogelijk met voedsel innemen. Als het meer dan 6 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, mag de gemiste dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt verder het normale doseringsschema blijven volgen.

Deze richtlijn is gebaseerd op de halfwaardetijd van 15 uur van darunavir in aanwezigheid van ritonavir en het aanbevolen dosisinterval van ongeveer 12 uur.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Sandoz met ritonavir met voedsel te worden ingenomen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, hoeft de patiënt geen nieuwe dosis Darunavir Sandoz met ritonavir in te nemen tot het volgende normaal geplande tijdstip van inname.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en daarom dient Darunavir Sandoz bij deze leeftijdsgroep met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Darunavir wordt gemetaboliseerd door de lever. Er is geen aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A) of matige (Child-Pugh klasse B) leverinsufficiëntie, maar Darunavir Sandoz moet bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Ernstige leverinsufficiëntie kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan darunavir en een verslechtering van het veiligheidsprofiel van darunavir. Daarom mag Darunavir Sandoz niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Darunavir Sandoz/ritonavir mag niet worden gebruikt bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg omdat de dosis in deze populatie niet is vastgesteld bij een voldoende groot aantal patiënten (zie rubriek 5.1).

Darunavir Sandoz/ritonavir mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar wegens zorgen rond de veiligheid (zie rubriek 4.4 en 5.3).

De dosis van Darunavir en Ritonavir gebaseerd op het lichaamsgewicht, vindt u in de bovenstaande tabellen.

Zwangerschap en postpartum

Tijdens de zwangerschap en postpartum is er geen dosisaanpassing van darunavir/ritonavir vereist. Darunavir Sandoz mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's (zie rubriek 4.4, 4.6 en 5.2).

Wijze van toediening

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden Darunavir Sandoz in te nemen met een lage dosis ritonavir binnen 30 minuten na een maaltijd. Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C).

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-inducerende middelen zoals rifampicine met Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met het combinatieproduct lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met kruidenpreparaten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir, en werkzame stoffen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarbij verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen. Deze werkzame stoffen zijn onder andere:

- alfuzosine
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine, astemizol, terfenadine (antihistaminica)
- colchicine indien gebruikt bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5)
- ergot alkaloiden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylelgonovine) elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidon
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindol (zie rubriek 4.5)
- triazolam, oraal toegediend midazolam (voor voorzichtigheid met betrekking tot parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5)
- sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, avanafil
- simvastatine, lovastatine en lomitapide (zie rubriek 4.5)

- ticagrelor (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt geadviseerd om de virologische respons regelmatig te beoordelen. Als de virologische respons ontbreekt of afneemt, dient een test op resistentie plaats te vinden.

Darunavir Sandoz moet altijd oraal worden gegeven met een lage dosis ritonavir als een farmacokinetische versterker en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.2). De samenvatting van de productkenmerken van ritonavir, indien van toepassing, moet daarom worden geraadpleegd voordat de behandeling met darunavir wordt gestart.

Een verhoging van de dosis ritonavir ten opzichte van de in rubriek 4.2 aanbevolen dosis had geen significante invloed op de concentraties van darunavir. Het wordt niet aanbevolen de dosis van ritonavir te veranderen.

Darunavir bindt zich voornamelijk aan α_1 -zuurglycoproteïne. Deze eiwitbinding is concentratieafhankelijk, wat wijst op verzadiging van de eiwitbinding. Daarom kan een verdringing van het eiwit van geneesmiddelen die zich sterk binden aan α_1 -zuurglycoproteïne niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5).

ART-voorbehandelde patiënten – eenmaal daagse dosering

Darunavir Sandoz gebruikt in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten mag niet worden gebruikt bij patiënten met een of meer met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën per ml of $< 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2). Combinaties met andere "optimised background regimens" (OBR's) dan ≥ 2 NRTI's zijn bij deze populatie niet bestudeerd. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg (zie rubriek 4.2 en 5.3).

Zwangerschap

Darunavir Sandoz mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen met gelijktijdige medicatie die de blootstelling aan darunavir verder kan verlagen (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Ouderen

Aangezien slechts beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van darunavir bij patiënten van 65 jaar en ouder, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van Darunavir Sandoz aan ouderen, vanwege de hogere frequentie van verminderde leverfunctie en van concomitante aandoeningen of andere therapieën (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Ernstige huidreacties

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van darunavir/ritonavir (N=3063) zijn ernstige huidreacties, die vergezeld kunnen zijn van koorts en/of verhoging van transaminasen, gemeld bij 0,4% van de patiënten.

DRESS (geneesmiddelgeïnduceerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen) en Stevens-Johnsonsyndroom zijn zelden (<0,1%) gemeld en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met Darunavir Sandoz/ritonavir dient onmiddellijk te worden stopgezet als zich klachten of symptomen van ernstige huidreacties ontwikkelen. Dat zijn onder andere ernstige huiduitslag of huiduitslag gepaard gaand met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, laesies in de mond, conjunctivitis, hepatitis en/of eosinofilie.

Huiduitslag kwam vaker voor bij voorbehandelde patiënten die een behandeling kregen met darunavir/ritonavir+raltegravir dan bij patiënten die darunavir/ritonavir zonder raltegravir of raltegravir zonder darunavir kregen (zie rubriek 4.8).

Darunavir bevat een sulfonamidegroep. Darunavir Sandoz dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een bekende allergie voor sulfonamide.

Levertoxiciteit

Geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis (bijv. acute hepatitis, cytolytische hepatitis) is gemeld met darunavir. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van darunavir/ritonavir (N=3063) werd hepatitis gemeld bij 0,5% van de patiënten die antiretrovirale combinatietherapie met darunavir/ritonavir ontvingen. Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis B of C, hebben een verhoogd risico op leverfunctieafwijkingen, waaronder ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen in de lever. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C dient men de productinformatie van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Alvorens behandeling met Darunavir Sandoz/ritonavir te starten dient passend laboratoriumonderzoek te worden uitgevoerd en patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. Frequentere controle op verhoogd ASAT/ALAT dient te worden overwogen bij patiënten met onderliggende chronische hepatitis, cirrose, of bij patiënten die al voor de behandeling verhoogde waarden van transaminasen hebben, in het bijzonder tijdens de eerste maanden van de behandeling met Darunavir Sandoz/ritonavir.

Indien er bij patiënten die Darunavir Sandoz/ritonavir gebruiken, tekenen zijn van een nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis (o.a. klinisch relevante verhoging van leverenzymen en/of symptomen zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, geelzucht, donkere urine, gevoeligheid van de lever, hepatomegalie), dient onderbreking of beëindiging van de behandeling onmiddellijk te worden overwogen.

Patiënten met gelijktijdig aanwezige aandoeningen

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van darunavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige leverstoornissen. Daarom is Darunavir Sandoz gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Wegens een toename van de plasmaconcentraties van ongebonden darunavir dient Darunavir Sandoz bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen van darunavir/ritonavir nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien darunavir en ritonavir zich sterk binden aan plasma-eiwitten, is het onwaarschijnlijk dat ze in belangrijke mate worden geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse (zie rubriek 4.2 en 5.2). Daarom zijn bij deze patiënten geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen vereist (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met hemofilie

Er zijn meldingen geweest van toegenomen bloedingen, waaronder spontane huidhematomen en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die werden behandeld met hiv-proteaseremmers. Aan sommige patiënten werd additioneel factor VIII toegediend. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met hiv-proteaseremmers voortgezet of opnieuw opgestart indien de behandeling was stopgezet. Hoewel het werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, zijn er aanwijzingen voor een causaal verband. Hemofiliepatiënten moeten daarom worden gewaarschuwd voor een mogelijke toename van bloedingen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle komen van de ziekte en met de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld als dat klinisch aangewezen is.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel wordt beschouwd (onder meer gebruik van corticosteroiden, consumptie van alcohol, ernstige immunosuppressie, hogere body mass index), zijn er gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (ARCT). Patiënten moet geadviseerd worden hun arts te raadplegen in geval van gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of bewegingsproblemen.

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (ARCT) een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen ontstaan. Dit kan een ernstige klinische aandoening of een verergering van de symptomen veroorzaken. Zulke reacties werden meestal waargenomen binnen de eerste weken of maanden na het instellen van de ARCT. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jirovecii* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*). Alle ontstekingsymptomen dienen te worden geëvalueerd en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Daarnaast is in klinische onderzoeken met darunavir toegevend samen met een lage dosis ritonavir reactivering van herpes simplex en herpes zoster waargenomen.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerking kan vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

Interacties met geneesmiddelen

Van de interactiestudies zijn er verscheidene uitgevoerd met darunavir bij lagere dan de aanbevolen doseringen. De effecten op tegelijk toegediende geneesmiddelen kunnen dus onderschat zijn en klinische controle van de veiligheid kan aangewezen zijn. Zie rubriek 4.5 voor volledige informatie over interacties met andere geneesmiddelen.

Efavirenz in combinatie met versterkt darunavir eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C_{\min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir, dient het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Darunavir Sandoz 300 mg filmomhulde tabletten bevatten zonnegeel FCF (E110). Dit kan een allergische reactie veroorzaken.

Darunavir Sandoz 600 mg filmomhulde tabletten bevatten zonnegeel FCF (E110). Dit kan een allergische reactie veroorzaken.

Levensbedreigende en fatale geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met colchicine en sterke remmers van CYP3A en van P-glycoproteïne (P-gp; zie rubriek 4.3 en 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir versterkt met ritonavir

Darunavir en ritonavir zijn remmers van CYP3A, CYP2D6 en P-gp. Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir met geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A en/of CYP2D6 of getransporteerd door P-gp, kan leiden tot verhoogde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen, wat hun therapeutische effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen.

Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir met geneesmiddelen waarvan de actieve metaboliet(en) gevormd is (zijn) door CYP3A, kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en), wat mogelijk leidt tot verlies van hun therapeutisch effect (zie de Interactietabel hieronder).

Darunavir Sandoz toegediend met een lage dosis ritonavir mag niet worden gecombineerd met geneesmiddelen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties in verband gebracht worden met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen (smalle therapeutische index) (zie rubriek 4.3).

Het globale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was een ongeveer 14-voudige toename van de systemische blootstelling aan darunavir wanneer een enkelvoudige orale dosis van 600 mg darunavir werd toegediend in combinatie met 100 mg ritonavir tweemaal daags. Darunavir Sandoz

mag dan ook alleen maar worden gebruikt in combinatie met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, toonde een toegenomen activiteit aan van CYP2C9 en CYP2C19 en remming van de activiteit van CYP2D6 in aanwezigheid van darunavir en ritonavir. Dit kan worden toegeschreven aan de aanwezigheid van een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (zoals flecaïnide, propafenon, metoprolol) kan leiden tot een toename van de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen. Dit kan een toename of een langere duur van zowel hun therapeutische effecten als bijwerkingen tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (zoals warfarine) en CYP2C19 (zoals methadon), kan leiden tot een verminderde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen. Dit kan mogelijk een verminderd of minder langdurig therapeutisch effect tot gevolg hebben.

Hoewel het effect op CYP2C8 alleen *in vitro* is onderzocht, kan gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C8 (zoals paclitaxel, rosiglitazon, repaglinide) leiden tot een verminderde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen. Dit kan mogelijk een verminderd of minder langdurig therapeutisch effect tot gevolg hebben.

Ritonavir remt de transporters P-glycoproteïne, OATP1B1 en OATP1B3 en gelijktijdige toediening met substraten van deze transporters kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van deze verbindingen (bijvoorbeeld dabigatran etexilate, digoxin, statins en bosentan, zie de interactietabel hieronder).

Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir/ritonavir

Darunavir en ritonavir worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die activiteit van CYP3A induceren, kan men verwachten dat ze de klaring van darunavir en van ritonavir verhogen, wat zou leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (bijv. rifampicine, Sint-Janskruid en lopinavir).

Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met andere geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan de klaring van darunavir en ritonavir verminderen. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (indinavir, azolen antischimmelmiddelen zoals clotrimazol). Deze interacties staan beschreven in de interactietabel hieronder.

Interactietabel

De onderstaande tabel geeft de interacties weer tussen Darunavir Sandoz/ritonavir en antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen. De richting van de pijlen voor de afzonderlijke farmacokinetische parameters is gebaseerd op het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de verhouding tussen de geometrische gemiddelden, zijnde binnen (\leftrightarrow), onder (\downarrow) of boven (\uparrow) het waardenbereik tussen 80% en 125%. (“ND”: niet vastgesteld)

Verskillende interactiestudies (in de tabel hieronder aangegeven met #) zijn uitgevoerd met lagere doseringen darunavir dan de aanbevolen dosering of met een ander doseringsschema (zie rubriek 4.2 Dosering). De effecten op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen daardoor worden onderschat en klinische bewaking van de veiligheid kan aangewezen zijn.

De onderstaande lijst met voorbeelden van geneesmiddelinteracties is niet volledig en daarom dient de bijsluiter van elk geneesmiddel dat gelijktijdig met darunavir wordt toegediend geraadpleegd te worden voor informatie over de metabole route, interactiemechanismen, potentiële risico's en specifieke acties die genomen moeten worden bij gelijktijdige toediening.

INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Voorbeelden van geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV		
<i>Integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens.	Darunavir Sandoz samen toegediend met een lage dosis ritonavir en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
Raltegravir	Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken.	Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir.
<i>Nucleoside/nucleotide-reversetranscriptaseremmers (NRTI's)</i>		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir en didanosine kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; daarom moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na Darunavir Sandoz/ritonavir, dat met voedsel wordt gegeven.
Tenofovir disoproxil 245 mg eenmaal daags	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op	Bewaking van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir gecombineerd wordt met tenofovir disoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met

	transport van MDR-1 in de niertubuli)	nefrotoxische middelen.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	De aanbevolen dosis emtricitabine/tenofovir alafenamide is 200/10 mg eenmaal daags bij gebruik met Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht van deze geneesmiddelen met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir.	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's.
<i>Niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz door remming van CYP3A) (↓ darunavir door inductie van CYP3A)	Klinische bewaking van toxiciteit voor het centraal zenuwstelsel, geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan efavirenz, kan aangewezen zijn als Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir gecombineerd wordt met efavirenz. Efavirenz in combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C _{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir, dient het schema Darunavir Sandoz/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).
Etravirine 100 mg tweemaal daags	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C _{min} ↓ 49% etravirine C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine 200 mg tweemaal daags .

<p>Nevirapine 200 mg tweemaal daags</p>	<p>nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C_{min} ↑ 47% nevirapine C_{max} ↑ 18% #darunavir: de concentraties kwamen overeen met eerdere gegevens (↑ nevirapine door remming van CYP3A)</p>	<p>Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met nevirapine.</p>
<p>Rilpivirine 150 mg eenmaal daags</p>	<p>rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met rilpivirine.</p>
<p><i>HIV Proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]</i></p>		
<p>Atazanavir 300 mg eenmaal daags</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags in combinatie met atazanavir 300 mg eenmaal daags.</p>	<p>Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir.</p>
<p>Indinavir 800 mg tweemaal daags</p>	<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: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags.</p>	<p>Bij gebruik in combinatie met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn.</p>

	Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags.	
Saquinavir 1000 mg tweemaal daags	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C _{min} ↓ 18% saquinavir C _{max} ↓ 6% Saquinavir: saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags vergeleken met saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met saquinavir 1000 mg tweemaal daags.	Het wordt niet aanbevolen Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir te combineren met saquinavir.
<i>HIV Proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]</i>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg tweemaal daags	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] gebaseerd op niet-dosisgenormaliseerde waarden	Wegens een daling van de blootstelling (AUC) aan darunavir met 40% zijn geen geschikte doses van de combinatie vastgesteld. Daarom is het gelijktijdig innemen van Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg tweemaal daags	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% De concentraties van darunavir/ritonavir kwamen overeen met historische gegevens	De dosis maraviroc dient 150 mg tweemaal daags te zijn als het tegelijk wordt toegediend met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir.

α1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST		
Alfuzosin	Gebaseerd op theoretische overwegingen Darunavir Sandoz zal naar verwachting alfuzosine plasmaconcentraties (CYP3A-remming) laten toenemen.	Gelijktijdige toediening van Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie sectie 4.3).
ANESTHETICA		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir.	Bij gelijktijdig gebruik met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie.
ANTI-ANGINA PECTORISMIDDELEN/ANTI-ARITMICA		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (systemisch) Mexiletine Propafenon	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt (remming van CYP3A en/of CYP2D6).	Voorzichtigheid is vereist en bewaking van de therapeutische concentratie, indien mogelijk, wordt aanbevolen voor deze anti-aritmica, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Kinidine Ranolazine		Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir en amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Digoxine 0,4 mg enkelvoudige dosis	digoxine AUC \uparrow 61% digoxine C_{min} ND digoxine C_{max} \uparrow 29% (\uparrow digoxine door vermoedelijke remming van P-gp)	Gezien de smalle therapeutische index van digoxine wordt aanbevolen aan patiënten die worden behandeld met darunavir/ritonavir, in eerste instantie de laagst mogelijke dosis digoxine voor te schrijven. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen, waarbij de algehele klinische toestand van de persoon wordt gevolgd.

ANTIBIOTICA		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine C _{min} ↑ 174% claritromycine C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir (↑ claritromycine door remming van CYP3A en mogelijk van P-gp).	Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis moet de samenvatting van de productkenmerken voor claritromycine worden geraadpleegd voor de aanbevolen dosis.
ANTICOAGULANT/TROMBOCYTEN AGGREGATIE REMMERS		
Apixaban Rivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen (remming van CYP3A en/of P-gp).	Het gebruik van versterkt Darunavir Sandoz met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en getransporteerd door P-gp wordt niet aanbevolen aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.
Dabigatranetexilaat Edoxaban	<u>dabigatranetexilaat (150 mg):</u> <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg</u> <u>enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg</u> <u>eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: klinische opvolging en/of dosisvermindering van het DOAC dient overwogen te worden wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met Darunavir Sandoz/ritonavir.
Ticagrelor	Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van versterkte Darunavir Sandoz met ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne).	Gelijktijdige toediening van versterkte Darunavir Sandoz met ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Clopidogrel	Niet bestudeerd. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met versterkt Darunavir Sandoz zal	Gelijktijdige toediening van clopidogrel met versterkt Darunavir Sandoz wordt niet

	naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen.	aanbevolen. Gebruik van andere antitrombocyten middelen die niet worden beïnvloed door CYP-remming of inductie (bijvoorbeeld prasugrel) wordt aanbevolen.
Warfarine	Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden bij gelijktijdige toediening met darunavir samen met een lage dosis ritonavir.	Het wordt aanbevolen de internationale genormaliseerde verhouding (INR) te bewaken bij de combinatie van warfarine met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir.
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en zijn farmacokinetische versterker verlagen (inductie van de CYP450-enzymen).	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen.
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C _{min} ↑ 54% carbamazepine C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor Darunavir Sandoz/ritonavir. Als het noodzakelijk is om Darunavir Sandoz/ritonavir te combineren met carbamazepine, moeten de patiënten gecontroleerd worden op mogelijke carbamazepine-gerelateerde bijwerkingen. De carbamazepineconcentraties moeten gecontroleerd worden en de dosis moet getitreerd worden op een adequate respons. Op basis van de bevindingen kan een verlaging van de carbamazepinedosis met 25% tot 50% nodig zijn bij aanwezigheid van Darunavir Sandoz/ritonavir.
Clonazepam	Niet bestudeerd. Gelijktijdige toediening van versterkte Darunavir Sandoz met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (CYP3A-remmer)	Klinische monitoring wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz en clonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetine	paroxetine AUC ↓ 39%	Als antidepressiva gecombineerd

<p>20 mg eenmaal daags</p> <p>Sertraline 50 mg eenmaal daags</p> <p>Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon</p>	<p>paroxetine C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔</p> <p>Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A).</p>	<p>worden met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir, is de aanbevolen benadering een dosistitratie van het antidepressivum op basis van een klinische evaluatie van de respons op het antidepressivum. Daarnaast moeten patiënten op een vaste dosis van deze antidepressiva bij het begin van een behandeling met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum.</p> <p>Klinische bewaking wordt aanbevolen als Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.</p>
ANTI-EMETICA		
Domperidon	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van domperidon met versterkt darunavir is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van CYP450-enzymen).	Voriconazol mag niet in combinatie met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazol Posaconazole	Niet bestudeerd. Darunavir Sandoz kan de antischimmelconcentraties in het plasma verhogen en posaconazol, isavuconazol, itraconazol of fluconazol kan de darunavir-concentraties verhogen. (Remming van CYP3A en / of P-gp)	Voorzichtigheid is vereist en klinische bewaking wordt aanbevolen. Als gelijktijdige toediening vereist is, mag de dagelijkse dosis itraconazol niet hoger zijn dan 200 mg.
	Niet bestudeerd. Gelijktijdig	

Clotrimazole	systemisch gebruik van clotrimazol en darunavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (op basis van populatiefarmacokinetisch model)	
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van colchicine en darunavir samen met een lage dosis ritonavir kan de blootstelling aan colchicine verhogen. (Remming van CYP3A en/ of P-gp)	Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir, wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Voorpatiënten met nier- of leverinsufficiëntie is colchicine en Darunavir Sandoz gecombineerd met een lage dosis ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48, en 60 uur	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinine AUC ↓ 18% dihydroartemisinine C _{min} ↔ dihydroartemisinine C _{max} ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine C _{min} ↑ 126% lumefantrine C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	De combinatie van Darunavir Sandoz met artemether/lumefantrine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen; wegens de toename van de blootstelling aan lumefantrine moet de combinatie echter met voorzichtigheid worden toegepast.
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine Rifapentine	Niet onderzocht. Rifapentine en rifampicine zijn sterke CYP3A-inductoren die een aanzienlijke daling van de concentraties van andere proteaseremmers blijken te veroorzaken. Dit kan resulteren in virologisch falen en ontwikkeling	Gelijktijdig gebruik van rifapentine met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met Darunavir Sandoz

	<p>van resistentie (inductie van CYP450-enzymen). Bij pogingen om de verminderde blootstelling te compenseren door verhoging van de dosis van andere proteaseremmers met een lage dosis ritonavir, werd een hoge frequentie van leverreacties waargenomen met rifampicine.</p>	<p>samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Rifabutine 150 mg om de andere dag</p>	<p>rifabutine AUC** ↑ 55% rifabutine C_{min}** ↑ ND rifabutine C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-<i>O</i>-desacetylm metaboliet)</p> <p>De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien voor behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ca. tienvoudige verhoging van de dagelijkse blootstelling aan de actieve metaboliet 25-<i>O</i>-desacetylrifabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-<i>O</i>-desacetylm metaboliet) een factor 1,6 hoger, terwijl de C_{max} een vergelijkbare waarde hield. Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken.</p> <p>(Rifabutine is een inductor en substraat van CYP3A). Een toename van de systemische blootstelling aan darunavir is waargenomen wanneer Darunavir</p>	<p>Een vermindering van de rifabutinedosis met 75% van de gebruikelijke dosis van 300 mg/dag (d.w.z. 150 mg rifabutine om de andere dag) en intensievere controle op bijwerkingen gerelateerd aan rifabutine zijn vereist bij patiënten die de combinatie ontvangen met Darunavir Sandoz samen met ritonavir. Bij veiligheidsproblemen dient een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het bewaken van de rifabutineconcentraties te worden overwogen.</p> <p>De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie moeten in acht worden genomen. Op basis van het veiligheidsprofiel van Darunavir Sandoz/ritonavir is de toename van de blootstelling aan darunavir in aanwezigheid van rifabutine geen reden voor een dosisaanpassing van Darunavir Sandoz/ritonavir.</p> <p>Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag.</p>

	Sandoz samen met 100 mg ritonavir werd toegediend in combinatie met rifabutine (150 mg om de andere dag).	
CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt (remming van CYP3A).	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen stijgen indien ze gelijktijdig worden toegediend met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir, wat in potentie kan leiden tot een toename van de bijwerkingen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard gaan. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica wordt gecombineerd met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdig gebruik van everolimus en Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir wordt niet aanbevolen.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine	Niet onderzocht. Darunavir Sandoz zal naar verwachting deze antipsychotische plasmaconcentraties verhogen. (CYP3A remming).	Gelijktijdige toediening van Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het de quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden (zie rubriek 4.3).
Perphenazine Risperidon Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt (CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp remming).	Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir en lurasidone, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BÈTABLOKKERS		

Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt (remming van CYP2D6).	Klinische bewaking wordt aanbevolen als Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers. Een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen.
CALCIUMKANAALBLOKKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhoogt (remming van CYP3A en/of CYP2D6).	Klinische bewaking van de therapeutische werking en bijwerkingen wordt aanbevolen, als deze geneesmiddelen in combinatie met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir worden toegediend.
CORTICOSTEROÏDEN		
Corticosteroïden voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A (inclusief betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	<p>Fluticason: in een klinisch onderzoek waarin gedurende 7 dagen aan gezonde proefpersonen capsules met ritonavir 100 mg tweemaal daags werden toegediend met 50 µg intranasaal fluticasonpropionaat (viermaal daags), stegen de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat significant, terwijl de intrinsieke cortisolspiegels daalden met ongeveer 86% (90%-betrouwbaarheidsinterval 82-89%). Sterkere effecten zijn te verwachten bij inhalatie van fluticason. Systemische effecten van corticosteroïden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ritonavir en geïnhaleerd of intranasaal fluticason. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de plasmaconcentraties van ritonavir zijn niet bekend.</p> <p>Andere corticosteroïden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer ze gelijktijdig</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico op de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten verhogen, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie. Gelijktijdige toediening met CYP3A-gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, b.v. beclomethason moeten worden overwogen, met name voor langdurig gebruik.</p>

	worden toegediend met Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir, resulterend in verlaagde serum cortisolconcentraties.	
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Dexamethason kan de plasmaconcentraties van darunavir verlagen (inductie van CYP3A).	Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir.
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en darunavir samen met een lage dosis ritonavir kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat Bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterker zal verlagen. (CYP3A-inductie)	Indien gelijktijdig toegediend met Darunavir Sandoz en een lage dosis ritonavir, dient de verdraagzaamheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord.
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (CYP3A- en OATP1B-remming)	Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen versterkt Darunavir Sandoz kan de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir toenemen. (P-gp, BCRP en / of OATP1B1 / 3-remming)	Het wordt niet aanbevolen om versterkt Darunavir Sandoz samen toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir.
KRUIDENMIDDELEN		
Sint-Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niet onderzocht. Naar verwachting verlaagt Sint-Janskruid de plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (inductie van CYP450).	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir mag niet gelijktijdig worden gebruikt met producten die Sint-Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt al

		Sint-Janskruid inneemt, moet het Sint-Janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de virale belasting worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van Sint-Janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met Sint-Janskruid aanhouden.
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met darunavir samen met een lage dosis ritonavir (remming van CYP3A).	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rhabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir met lovastatine en simvastatine is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↑ 3-4 maal atorvastatine C _{min} ↑ ≈5,5-10 maal atorvastatine C _{max} ↑ ≈2 maal #darunavir/ritonavir	Als combinatie van atorvastatine en Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir gewenst is, wordt aanbevolen te beginnen met een dosis atorvastatine van 10 mg eenmaal daags. De dosis atorvastatine kan geleidelijk worden verhoogd op basis van de klinische respons.
Pravastatine 40 mg enkelvoudige dosis	pravastatine AUC ↑ 81% [†] pravastatine C _{min} ND pravastatine C _{max} ↑ 63% [†] bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen	Als combinatie van pravastatine met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis pravastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met bewaking van de veiligheid.
Rosuvastatine 10 mg eenmaal daags	rosuvastatine AUC ↑ 48% [‡] rosuvastatine C _{max} ↑ 144% [‡] [‡] gebaseerd op gepubliceerde gegevens met darunavir/ritonavir	Als combinatie van rosuvastatine met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis rosuvastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met bewaking van de

		veiligheid.
ANDERE LIPID MODIFICERENDE MIDDELEN		
Lomitapide	Op basis van theoretische overwegingen versterkt Darunavir Sandoz zal naar verwachting de blootstelling van lomitapide verhogen bij gelijktijdige toediening. (CYP3A-remming)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met H ₂ -receptorantagonisten.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal toenemen bij combinatie met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir (remming van CYP3A).	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische controle van het immunosuppressivum plaatsvinden. Gelijktijdig gebruik van everolimus en Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir wordt niet aanbevolen.
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		
Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en darunavir samen met een lage dosis ritonavir kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie.
NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIAATAFHANKELIJKHEID		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C _{min} ↓ 15% R(-) methadon C _{max} ↓ 24%	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met

		Darunavir Sandoz/ritonavir wordt toegediend, kan een dosisverhoging van methadon nodig zijn vanwege inductie van de omzetting door ritonavir. Klinische bewaking is dus aan te raden, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn om de onderhoudstherapie aan te passen.
Buprenorfine/naloxon 8/2 mg–16/4 mg eenmaal daags	buprenorfine AUC ↓ 11% buprenorfine C _{min} ↔ buprenorfine C _{max} ↓ 8% norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine C _{min} ↑ 71% norbuprenorfine C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} ND naloxon C _{max} ↔	De klinische relevantie van de verhoging van de farmacokinetische parameters van norbuprenorfine is niet vastgesteld. Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met Darunavir Sandoz/ritonavir, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Gebaseerd op theoretische overwegingen versterkt Darunavir Sandoz kan de plasmaconcentratie van deze analgetica verhogen. (CYP2D6 en/ f CYP3A-remming)	Klinische monitoring wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz met deze analgetica.
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags) Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags	Niet onderzocht met darunavir/ritonavir. ethinylestradiol AUC ↓ 44% ^β ethinylestradiol C _{min} ↓ 62% ^β ethinylestradiol C _{max} ↓ 32% ^β norethindron AUC ↓ 14% ^β norethindron C _{min} ↓ 30% ^β norethindron C _{max} ↔ ^β ^β met darunavir/ritonavir	Wanneer Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met een drospirenonbevattend product, wordt klinische monitoring aanbevolen vanwege het risico op hyperkaliëmie. Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletie therapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.
OPIOÏDE ANTAGONISTEN		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van versterkt darunavir en naloxegol is gecontra-indiceerd.

FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS		
<p>Voor de behandeling van erectiestoornissen Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>In een interactiestudie[#] werd een vergelijkbare systemische blootstelling aan sildenafil waargenomen bij enkelvoudige inname van 100 mg sildenafil alleen en enkelvoudige inname van 25 mg sildenafil toegediend in combinatie met Darunavir Sandoz en een lage dosis ritonavir.</p>	<p>De combinatie van avanafil en Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur, vardenafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 10 mg per 72 uur.</p>
<p>Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en darunavir samen met een lage dosis ritonavir kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen. (CYP3A remming).</p>	<p>Er is geen veilige en effectieve dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met Darunavir Sandoz en een lage dosis ritonavir vastgesteld. De mogelijkheid van bijwerkingen geassocieerd met sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope) stijgt. Daarom is gelijktijdige toediening van Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met Darunavir Sandoz en een lage dosis ritonavir wordt niet aanbevolen.</p>
PROTONPOMPREMMERS		

Omeprazol 20 mg eenmaal daags	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Buspiron Clorazepinezuur Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Midazolam (parenteraal) Zoldipem Midazolam (oraal)	Niet onderzocht. Sedativa/hypnotica worden uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdige toediening met Darunavir Sandoz/ritonavir kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de concentratie van deze geneesmiddelen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir, kan dit een sterke verhoging veroorzaken van de concentratie van deze benzodiazepine. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijk 3- tot 4-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van midazolam.	Klinische bewaking wordt aanbevolen als Darunavir Sandoz wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica dient te worden overwogen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir, dient dat plaats te vinden op een intensive-careafdeling of in een vergelijkbare setting waarin strikte klinische controle en gepaste medische behandeling in geval van een ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie verzekerd zijn. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend. Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir met triazolam of oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
BEHANDELING VOOR VOORTIJDIGE EJACULATIE		
Dapoxetine	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van versterkt darunavir met dapoxetine is gecontra-indiceerd.
UROLOGISCHE MIDDELEN		
Fesoterodine Solifenacine	Niet onderzocht.	Met voorzichtigheid gebruiken. Volg bijwerkingen van fesoterodine of solifenacine op, dosisverlaging van fesoterodine of solifenacine kan nodig zijn.

studies zijn uitgevoerd met een lagere dan de aanbevolen dosis darunavir of met een ander doseringsschema (zie rubriek 4.2 Dosering).

† De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van Darunavir Sandoz met 100 mg ritonavir en elke andere HIV-PI (bijvoorbeeld (fos) amprenavir en tipranavir) is niet vastgesteld bij HIV-patiënten. Volgens de huidige behandelingsrichtlijnen wordt duale therapie met proteaseremmers over het algemeen niet aanbevolen.

‡ Er werd een studie uitgevoerd met tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In het algemeen moet bij de beslissing om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en derhalve voor het verminderen van het risico op verticale hiv-transmissie naar de pasgeborene, zowel rekening worden gehouden met de gegevens bij dieren als met de klinische ervaring bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken naar het zwangerschapsresultaat met darunavir bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Darunavir Sandoz samen toegediend met een lage dosis ritonavir mag tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

Borstvoeding

Het is niet bekend of darunavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Onderzoeken bij ratten hebben uitgewezen dat darunavir in de melk wordt uitgescheiden en dat hoge concentraties (1.000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit bij de nakomelingen. Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, mogen vrouwen geen borstvoeding geven zolang ze Darunavir Sandoz innemen.

Om overdracht van HIV naar de zuigeling te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van darunavir op de vruchtbaarheid bij de mens. Darunavir vertoonde geen effect op de paring of de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Darunavir in combinatie met ritonavir heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er is echter duizeligheid gemeld bij enkele patiënten die een behandeling kregen waarbij darunavir samen toegediend werd met een lage dosis ritonavir. Daarmee moet rekening gehouden worden bij de overweging of een patiënt in staat is een voertuig te besturen of machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma (N=2613 voorbehandelde personen die begonnen met een behandeling met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags) had 51,3% van de deelnemers minstens één bijwerking. De gemiddelde totale duur van de behandeling was 95,3 weken. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies en spontaan zijn gemeld, zijn diarree, nausea, rash, hoofdpijn en braken. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn acuut nierfalen, myocardinfarct, immuunrestitutie-ontstekingssyndroom, trombocytopenie, osteonecrose, diarree, hepatitis en pyrexie.

In de analyse na 96 weken was het veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij therapie-naïeve personen vergelijkbaar met dat waargenomen met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij personen die al eerder waren behandeld, met uitzondering van nausea, wat bij therapie-naïeve personen vaker werd waargenomen. Dit betrof voornamelijk nausea van lichte intensiteit. In de analyse na 192 weken van de therapie-naïeve personen die gedurende gemiddeld 162,5 weken waren behandeld met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags, werden geen nieuwe bevindingen vastgesteld op het gebied van de veiligheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie categorie. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen aangegeven in afnemende orde van ernst. De frequentie categorieën worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen waargenomen met darunavir/ritonavir in klinische studies en post-marketing

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentie categorie	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
soms	herpes simplex
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
soms zelden	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie verhoogd aantal eosinofielen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
soms	immuunrestitutie-ontstekingssyndroom, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel)
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
soms	hypothyreoïdie, verhoogd thyroïd-stimulerend hormoon in het bloed
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak soms	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie jicht, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsafname, gewichtstoename, hyperglykemie, insulineresistentie, verlaagd high density lipoproteïne, toegenomen eetlust, polydipsie, verhoogd serumlactaatdehydrogenase
<i>Psychische stoornissen</i>	

vaak	slapeloosheid
soms	depressie, desoriëntatie, angst, slaapstoornis, abnormale dromen, nachtmerrie, verminderd libido
zelden	verwardheid, veranderde stemming, rusteloosheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
vaak	hoofdpijn, perifere neuropathie, duizeligheid
soms	lethargie, paresthesie, hypesthesie, dysgeusie, aandachtsstoornis, verminderd geheugen, somnolentie
zelden	syncope, convulsie, ageusie, slaapfaseritmestoornis
<i>Oogaandoeningen</i>	
soms	hyperemie van de conjunctiva, droge ogen
zelden	visuele stoornis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
soms	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op electrocardiogram, tachycardie
zelden	acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, hartkloppingen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms	hypertensie, blozen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
soms	dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
zelden	rinorroe
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree
vaak	braken, nausea, buikpijn, verhoogd serumamylase, dyspepsie, opgezette buik, flatulentie
soms	pancreatitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, afteuze stomatitis, kokhalzen, droge mond, abdominaal ongemak, obstipatie, toegenomen lipase, oprispingen, orale dysesthesie
zelden	stomatitis, hematemesis, cheilitis, droge lippen, beslagen tong
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak	verhoogd alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, verhoogd transaminase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd serumbilirubine, verhoogd alkalische fosfatase in bloed, verhoogd gamma-glutamyltransferase
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire, erythemateuze en jeukende uitslag),

soms	pruritus
zelden	angio-oedeem, gegeneraliseerde rash, allergische dermatitis, netelroos, eczeem, erytheem, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, alopecia, acne, droge huid, nagelpigmentatie
niet bekend	DRESS, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, dermatitis, seborroïsche dermatitis, huidletsel, xeroderma
	toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
soms	myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, verhoogd serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nycturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring
zelden	kristal-nefropathie [§]
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	erectiele disfunctie, gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	asthenie, vermoeidheid
soms	koorts, pijn op de borst, perifeer oedeem, malaise, het warm hebben, prikkelbaarheid, pijn
zelden	koude rillingen, vreemd gevoel, xerosis

[§] Bijwerking waargenomen in de post-marketingsetting. Op basis van de guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009), werd de frequentie van deze bijwerking in de post-marketingsetting vastgesteld met gebruik van de 'Regel van 3'.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Rash

Rash was in klinische studies meestal licht tot matig, trad vaak op binnen de eerste vier behandelweken en verdween bij voortzetting van de inname. Bij ernstige huidreactie, zie de waarschuwing in rubriek 4.4.

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van raltegravir bij voorbehandelde patiënten werd rash, ongeacht de oorzaak, vaker gezien bij behandelingen met darunavir/ritonavir + raltegravir in vergelijking met die met darunavir/ritonavir zonder raltegravir of raltegravir zonder darunavir/ritonavir. Rash die door de onderzoeker werd beoordeeld als geneesmiddelgerelateerd, kwam in vergelijkbare mate voor. Het aantal voor blootstelling gecorrigeerde gevallen van rash (alle oorzaken) was respectievelijk 10,9, 4,2 en 3,8 per 100 patiëntjaren; voor geneesmiddelgerelateerde

rash was dit respectievelijk 2,4, 1,1 en 2,3 per 100 patiëntjaren. De in klinische studies waargenomen rash was licht tot matig ernstig en leidde niet tot beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen stijgen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Afwijkingen in het bewegingsapparaat

Een toename van CPK, myalgie, myositis en, in zeldzame gevallen, rhabdomyolyse, is gemeld bij gebruik van proteaseremmers, vooral in combinatie met NRTI's.

Gevalen van osteonecrose zijn gemeld, vooral bij patiënten met algemeen bekende risicofactoren, gevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (ARCT). De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij hiv-patiënten met ernstige immuundeficiëntie bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (ARCT) kan een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of residuele opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immune hepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Bloedingen bij hemofiliepatiënten

Er zijn meldingen geweest van toegenomen spontane bloeding bij hemofiliepatiënten die antiretrovirale proteaseremmers kregen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De beoordeling van de veiligheid bij pediatrische patiënten is gebaseerd op de 48-weken-analyse van veiligheidsgegevens uit drie fase II-studies. De volgende patiëntenpopulaties zijn geëvalueerd (zie rubriek 5.1):

- 80 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg die Darunavir Sandoz tabletten kregen met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
- 21 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot <6 jaar met een lichaamsgewicht van 10 kg tot <20 kg (16 deelnemers van 15 kg tot <20 kg) die Darunavir Sandoz drank kregen met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
- 12 ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die Darunavir Sandoz tabletten kregen met een lage dosis ritonavir eenmaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1).

In het algemeen was het veiligheidsprofiel bij deze pediatrische patiënten vergelijkbaar met dat waargenomen bij de volwassen populatie.

Andere bijzondere populaties

Patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus

Van 1968 voorbehandelde patiënten die darunavir met ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen, hadden 236 patiënten tevens een hepatitis B- of C-infectie. Patiënten met dergelijke co-infecties

hadden zowel bij het begin van het onderzoek als na het starten met de medicatie een grotere kans op verhoogde spiegels van levertransaminase dan patiënten zonder chronische virale hepatitis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De ervaring met acute overdosering met darunavir met een lage dosis ritonavir bij mensen is beperkt. Enkelvoudige doses tot 3.200 mg van darunavir alleen – als drank – en tot 1.600 mg van de tabletformulering van darunavir in combinatie met ritonavir zijn aan gezonde vrijwilligers toegediend zonder schadelijke symptomatische effecten.

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met Darunavir Sandoz. De behandeling van overdosering met Darunavir Sandoz bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder bewaking van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt. Aangezien darunavir sterk bindt aan eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse aanzienlijk kan bijdragen aan verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC-code: J05AE10.

Werkingsmechanisme

Darunavir is een remmer van de dimerisatie en van de katalytische activiteit van het hiv-1-protease (K_D van $4,5 \times 10^{-12}$ M). Het remt selectief de splitsing (cleavage) van door hiv gecodeerde Gag-Pol-polyproteïnen in cellen geïnfecteerd met het virus. Zo wordt de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels verhinderd.

Antivirale activiteit *in vitro*

Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyt/macrofagen met mediane EC_{50} -waarden tussen 1,2 en 8,5 nM (0,7 tot 5,0 ng/ml). Darunavir vertoont antivirale activiteit *in vitro* tegen een brede selectie van primaire isolaten van hiv-1-groep M (A, B, C, D, E, F, G) en groep O, met EC_{50} -waarden van <0,1 tot 4,3 nM.

Deze EC_{50} -waarden liggen ruim onder het 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiebereik van 87 μ M tot >100 μ M.

Resistentie

De *in vitro* selectie van tegen darunavir resistent virus van wild type hiv-1 was een langdurig proces (>3 jaar). De geselecteerde virussen konden niet groeien in aanwezigheid van darunavirconcentraties boven 400 nM.

Virussen die onder deze omstandigheden werden geselecteerd en een verminderde gevoeligheid vertoonden voor darunavir (23-50 maal), vertoonden 2 tot 4 aminozuursubstituties in het proteasegen. De verminderde gevoeligheid voor darunavir van de virussen die bij het selectie-experiment opkwamen, kon niet worden verklaard door het optreden van deze proteasemutaties.

De gegevens uit klinische studies bij ART-voorbehandelde patiënten (de *TITAN*-studie en de gecombineerde analyse van de studies *POWER* 1, 2 en 3 en de *DUET* 1 en 2) lieten zien dat de virologische respons op darunavir met een lage dosis ritonavir afnam als er bij het begin van de studie (baseline) 3 of meer darunavir-RAM's (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L of M, T74P, L76V, I84V en L89V) aanwezig waren of als deze mutaties tijdens de behandeling ontstonden.

Een verhoging van de 'fold change'(FC) in EC_{50} van darunavir bij baseline ging gepaard met een afname van de virologische respons. Een onderste en een bovenste klinische cut-off-waarde van 10 en 40 werden vastgesteld. Isolaten met een $FC \leq 10$ bij baseline zijn gevoelig; isolaten met een $FC > 10$ tot 40 hebben een verlaagde gevoeligheid; isolaten met een $FC > 40$ zijn resistent (zie Klinische resultaten).

Virussen geïsoleerd uit patiënten op darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags die virologisch falen door rebound ondervonden, die bij het begin van de studie gevoelig waren voor tipranavir, bleven in een grote meerderheid van de gevallen na behandeling gevoelig voor tipranavir.

De laagste percentages van ontwikkeling van resistente hiv-virussen worden waargenomen bij ART-naïeve patiënten die voor de eerste keer met darunavir worden behandeld in combinatie met een andere ART.

De onderstaande tabel toont de ontwikkeling van mutaties in hiv-1-proteases en verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers in gevallen van virologisch falen bij eindpunt in de studies *ARTEMIS*, *ODIN* en *TITAN*.

	ARTEMIS week 192	ODIN week 48		TITAN week 48
	darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=296	darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=298
Totaal aantal gevallen van virologisch falen ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Personen zonder suppressie ooit	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde baseline/endpoint genotypes, die bij eindpunt mutaties ^b ontwikkelden, n/N				

Primaire (belangrijke) PI- mutaties PI-RAM's	0/43 4/43	1/60 7/60	0/42 4/42	6/28 10/28
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde baseline/endpoint fenotypes, die bij eindpunt verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers vertoonden t.o.v. <i>baseline</i> , 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
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a TLOVR non-VF gecensureerd algoritme gebaseerd op <50 hiv-1-RNA-kopieën per ml, behalve bij *TITAN* (<400 hiv-1-RNA-kopieën/ml)

^b IAS-USA-lijsten

Kruisresistentie

De darunavir-FC was lager dan 10 voor 90% van 3.309 klinische isolaten resistent voor amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir en/of tipranavir, waaruit blijkt dat virussen die resistent zijn voor de meeste PI's, gevoelig blijven voor darunavir.

In de gevallen van virologisch falen in de *ARTEMIS*-studie werd geen kruisresistentie met andere proteaseremmers waargenomen.

Klinische resultaten

Volwassen patiënten

Voor resultaten van klinische studies bij ART-naïeve volwassen patiënten, zie de Samenvatting van Productkenmerken van darunavir 400 mg en 800 mg tabletten of 100 mg/ml drank.

Werkzaamheid van darunavir 600 mg tweemaal daags toegediend met 100 mg ritonavir tweemaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten

Het bewijs voor werkzaamheid van darunavir toegediend met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) bij ART-voorbehandelde patiënten is gebaseerd op de 96-weeken-analyse van de fase III-studie *TITAN* bij ART-voorbehandelde, lopinavir-naïeve patiënten, op de 48-weeken-analyse van de fase III-studie *ODIN* bij ART-voorbehandelde patiënten zonder DRV-RAM's, en op de analyses van de 96-weeken-gegevens uit de fase IIb-studies *POWER* 1 en 2 bij ART-voorbehandelde patiënten met een hoge graad van PI-resistentie.

TITAN is een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label fase III-studie waarin darunavir samen met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) werd vergeleken met lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags) bij ART-voorbehandelde, lopinavir-naïeve, met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten. In beide armen werd een optimised background regimen (OBR) gebruikt dat bestond uit minstens twee antiretrovirale middelen (NRTI's met of zonder NNRTI's).

In onderstaande tabel worden de werkzaamheidsgegevens van de 48-weeken-analyse uit de *TITAN*-studie weergegeven.

TITAN			
Resultaten	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags+OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags+OBR N=297	Verskil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml ^a	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1) ^b
Mediane verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. baseline (x10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

^b Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons

^c NC=F

Na 48 weken werd niet-inferioriteit voor de virologische respons op de darunavir/ritonavir-behandeling aangetoond, gedefinieerd als het percentage patiënten met een hiv-1-RNA-waarde in plasma van <400 en <50 kopieën/ml (bij de gekozen grens van 12% voor niet-inferioriteit) voor zowel de intent-to-treat-populatie als de per-protocol-populatie. Deze resultaten werden bevestigd in de analyse van de gegevens van 96 weken behandeling in de *TITAN*-studie, waarbij in week 96 60,4% van de patiënten in de darunavir/ritonavir-arm <50 kopieën/ml hiv-1-RNA had, tegen 55,2% in de lopinavir/ritonavir-arm [verschil: 5,2%, 95%-BI (-2,8; 13,1)].

ODIN is een gerandomiseerde, open-label fase III-studie waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde, ART-voorbehandelde patiënten, bij wie testen op genotyperesistentie bij screening geen darunavir-RAM's lieten zien (d.w.z. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) en de patiënten bij screening >1.000 hiv-1-RNA-kopieën per ml hadden. De analyse van de werkzaamheid is gebaseerd op 48 weken behandeling (zie onderstaande tabel). In beide armen werd een optimised background regimen (OBR) van ≥2 NRTI's gebruikt.

ODIN			
Resultaten	Darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags+OBR N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags+OBR N=296	Verskil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Hiv-1-RNA bij aanvang (kopieën/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)
Aantal CD4+-cellen bij aanvang (x 10 ⁶ /l)			
≥100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
<100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)

Hiv-1-stam			
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)
Overig ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Gemiddelde verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. aanvang (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

- ^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme
^b Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons
^c Stammen A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF en CRF06_CPX
^d Verschil in gemiddelden
^e Op basis van Last Observation Carried Forward

Na 48 weken bleek de virologische respons, gedefinieerd als het percentage patiënten met <50 hiv-1-RNA-kopieën per ml plasma, bij een behandeling met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags niet inferieur te zijn (bij de vooraf vastgestelde 12%-grens voor niet-inferioriteit) in vergelijking met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags, zowel voor de ITT- als voor de OP-populatie.

Darunavir Sandoz/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een of meer mutaties die met darunavir-resistentie zijn geassocieerd (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën/ml of met $< 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B.

POWER 1 en **POWER 2** zijn gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken waarin darunavir met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) werd vergeleken met een controlegroep die een door de onderzoeker gekozen schema van proteaseremmer(s) ontving, bij patiënten met een hiv-1-infectie bij wie eerder meer dan 1 schema met een proteaseremmer had gefaald. In beide studies werd een OBR gebruikt dat bestond uit ten minste 2 NRTI's met of zonder enfuvirtide (ENF).

De tabel hieronder toont de gegevens uit de 48- en 96-weeken-analyses van de gecombineerde **POWER 1**- en **POWER 2**-studies.

POWER 1 en POWER 2, gecombineerde gegevens						
Resultaten	Week 48			Week 96		
	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131	Controle n=124	Verschil tussen behandeling en	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131	Controle n=124	Verschil tussen behandeling en
Hiv-RNA <50 kopieën/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
Aantal CD4+-	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118

cellen, gemiddelde verandering t.o.v. baseline (x10 ⁶ /l) ^b						(83,9; 153,4) ^c
--	--	--	--	--	--	-------------------------------

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

^b Gebaseerd op Last Observation Carried Forward

^c 95%-betrouwbaarheidsinterval

Analyses van de gegevens tijdens de 96 weken behandeling in de *POWER*-studies toonden een aanhoudende antiretrovirale werkzaamheid en immunologisch voordeel aan.

Van de 59 patiënten die reageerden met volledige virale suppressie (<50 kopieën/ml) in week 48, bleven er 47 patiënten (80% van de responders in week 48) responders in week 96.

Baseline genotype of fenotype en virologisch resultaat

Genotype bij baseline en de darunavir-FC bij baseline (verandering in gevoeligheid ten opzichte van de referentie) bleken voorspellende factoren te zijn voor het virologische resultaat.

Percentage patiënten met een respons (hiv-1-RNA <50 kopieën/ml in week 24) op darunavir met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags) naar genotype bij baseline^a, darunavir-FC bij baseline en het gebruik van enfuvirtide (ENF): 'as treated'-analyse van de POWER- en DUET-studies.

Respons (hiv-1-RNA <50 kopieën/ml in week 24)	Aantal mutaties bij baseline ^a				DRV-FC bij baseline ^b			
	Alle groepen samen	0-2	3	≥4	Alle groepen samen	≤10	10-40	>40
Alle patiënten	45% 455/1014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patiënten niet op ENF of met eerder gebruik van 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
Patiënten voor het eerst op 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 Aantal mutaties uit de lijst mutaties geassocieerd met verminderde respons op darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L of M, T74P, L76V, I84V of L89V)

^b Fold change in EC₅₀

^c 'Patiënten niet op ENF of met eerder gebruik van ENF' zijn patiënten die geen ENF gebruikten of die ENF gebruikten, maar niet voor het eerst

^d 'Patiënten voor het eerst op ENF' zijn patiënten die ENF voor het eerst gebruikten

Pediatrische patiënten

Voor resultaten van klinische studies in ART-naïeve pediatrische patiënten van 12 tot 17 jaar, zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor Darunavir Sandoz 400 mg en 800 mg tabletten of darunavir 100 mg/ml drank.

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten vanaf de leeftijd van 6 jaar tot <18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg

DELPHI is een open-label, fase II-studie waarin de farmacokinetiek, de veiligheid, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van darunavir samen met een lage dosis ritonavir werden onderzocht bij 80 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 tot en met 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg. Deze patiënten kregen darunavir/ritonavir tweemaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanbevelingen op basis van lichaamsgewicht). Virologische respons werd gedefinieerd als een daling van de plasma-hiv-1-RNA-virale belasting van ten minste 1,0 log₁₀ ten opzichte van baseline.

In de studie konden patiënten die risico liepen om de behandeling te staken wegens intolerantie voor ritonavir drank (bv. afkeer van de smaak), overschakelen op de capsules. Van de 44 patiënten die de ritonavir drank namen, schakelden er 27 over op de 100 mg capsules; ze overschreden de dosis ritonavir gebaseerd op het lichaamsgewicht zonder wijzigingen in waargenomen veiligheid.

DELPHI	
Resultaten in week 48	Darunavir/ritonavir N=80
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml ^a	47,5% (38)
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. baseline ^b	147

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

^b “Non-completer” of registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden, zijn geregistreerd met een verandering van 0

Volgens het TLOVR niet-virologisch falen gecensureerd algoritme vertoonden 24 (30,0%) patiënten virologisch falen; 17 (21,3%) van deze patiënten waren rebounders en 7 (8,8%) patiënten waren non-responders.

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot <6 jaar

De farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van darunavir/ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen bij 21 ART-voorbehandelde hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot <6 jaar met een gewicht van 10 kg tot <20 kg is beoordeeld in een open-label, fase II-studie, **ARIEL**.

Patiënten kregen een behandelingsregime met tweemaal daags toediening op basis van het lichaamsgewicht: patiënten van 10 kg tot <15 kg kregen darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg tweemaal daags en patiënten van 15 kg tot <20 kg kregen darunavir/ritonavir 375/50 mg tweemaal daags. In week 48 werd de virologische respons, gedefinieerd als het percentage patiënten met bevestigde hiv-1-RNA-virale belasting in het plasma van <50 kopieën/ml, beoordeeld bij 16 pediatrische patiënten van 15 kg tot <20 kg en 5 pediatrische patiënten van 10 kg tot <15 kg die darunavir/ritonavir kregen in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanbevelingen op basis van lichaamsgewicht).

ARIEL		
Resultaten in week 48	Darunavir/ritonavir	
	10 kg tot <15 kg	15 kg tot <20 kg

	N=5	N=16
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml ^a	80,0% (4)	81,3% (13)
CD4+ percentage verandering t.o.v. baseline ^b	4	4
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. baseline ^b	16	241

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

^b NC=F

Er zijn beperkte werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij pediatrische patiënten van minder dan 15 kg en er kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan.

Zwangerschap en postpartum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) in combinatie met een background regimen is geëvalueerd in een klinische studie bij 36 zwangere vrouwen (18 in elke arm) tijdens het tweede en het derde trimester en postpartum. De virologische respons bleef gedurende de hele studieperiode in beide armen behouden. Er trad geen transmissie van moeder naar kind op bij de kinderen van de 31 proefpersonen die tot en met de bevalling de antiretrovirale behandeling bleven nemen. Er waren geen nieuwe klinisch relevante bevindingen op het gebied van veiligheid ten opzichte van het bekende veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir bij hiv-1-geïnfecteerde volwassenen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van darunavir, toegediend met ritonavir, zijn onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten. De blootstelling aan darunavir was bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten hoger dan bij gezonde proefpersonen. De toegenomen blootstelling aan darunavir bij hiv-1-patiënten in vergelijking met gezonde proefpersonen kan verklaard worden door de hogere concentraties van α_1 -zuur glycoproteïne bij hiv-1-patiënten, wat leidt tot een sterkere binding van darunavir aan α_1 -zuur glycoproteïne in het plasma, en daardoor tot hogere plasmaconcentraties.

Darunavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A. Ritonavir remt CYP3A, waardoor de plasmaconcentraties van darunavir aanzienlijk stijgen.

Absorptie

Darunavir wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie van darunavir in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir wordt over het algemeen binnen 2,5-4,0 uur bereikt.

De absolute orale biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis van 600 mg darunavir alleen was ongeveer 37% en steeg tot ongeveer 82% in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags. Het totale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was ongeveer een veertienvoudige toename van de systemische blootstelling aan darunavir, wanneer een eenmalige dosis van 600 mg darunavir oraal werd toegediend in combinatie met ritonavir 100 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.4).

Bij toediening zonder voedsel is de relatieve biologische beschikbaarheid van darunavir in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir 30% lager dan bij inname met voedsel. Daarom dienen Darunavir Sandoz tabletten ingenomen te worden met ritonavir en met voedsel. Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir.

Distributie

Darunavir is voor ongeveer 95% aan plasma-eiwitten gebonden. Darunavir bindt hoofdzakelijk aan α_1 -zuur glycoproteïne in het plasma.

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van darunavir alleen $88,1 \pm 59,0$ l (gemiddeld \pm SD). Dit nam toe tot $131 \pm 49,9$ l (gemiddelde \pm SD) in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags.

Biotransformatie

In vitro onderzoeken met humane levermicrosomen (HLM's) wijzen erop dat darunavir hoofdzakelijk via oxidatie wordt gemetaboliseerd. Darunavir wordt sterk gemetaboliseerd door het CYP-systeem in de lever en bijna uitsluitend door het isozym CYP3A4. Een onderzoek met ^{14}C -darunavir bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat de meeste radioactiviteit in het plasma na een eenmalige dosis van 400/100 mg darunavir met ritonavir afkomstig was van de oorspronkelijk toegediende werkzame stof. Ten minste 3 oxidatieve metabolieten van darunavir zijn bij mensen geïdentificeerd; ze vertoonden alle een minstens 10 keer lagere activiteit tegen wild type hiv dan darunavir.

Eliminatie

Na een dosis van 400/100 mg ^{14}C -darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis ^{14}C -darunavir worden teruggevonden in respectievelijk feces en urine. Ongeveer 41,2% en 7,7% van de toegediende dosis darunavir werd onveranderd uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van darunavir was ongeveer 15 uur bij combinatie met ritonavir.

De intraveneuze klaring van darunavir alleen (150 mg) en in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir was respectievelijk 32,8 l/uur en 5,9 l/uur.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Uit onderzoek naar de farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir tweemaal daags bij 74 voorbehandelde pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar, met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg, bleek dat de toegediende, op gewicht gebaseerde doses van darunavir/ritonavir resulteerden in een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bij volwassenen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen toegediend (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir tweemaal daags bij 14 voorbehandelde pediatrische patiënten, in de leeftijd van 3 tot <6 jaar en met een gewicht van ten minste 15 kg tot <20 kg, liet zien dat op gewicht gebaseerde doseringen leidden tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal per dag kregen (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 12 ART-naïeve pediatrische patiënten van 12 tot <18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg liet zien

dat darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags leidde tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen. Daarom mag dezelfde eenmaal daagse dosering gebruikt worden bij voorbehandelde adolescenten van 12 tot <18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* hebben en die in het plasma <100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en $\geq 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2).

* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 10 voorbehandelde pediatrie patiënten van 3 tot <6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg tot <20 kg liet zien dat doseringen op basis van het lichaamsgewicht resulteerden in een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met de blootstelling bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen (zie rubriek 4.2). Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstelling aan darunavir bij pediatrie patiënten over het totale leeftijdsbereik van 3 tot <18 jaar de blootstelling aan darunavir zoals waargenomen in de klinische studies. Dit maakte het mogelijk doseringsschema's met eenmaal daagse inname van darunavir/ritonavir op basis van het lichaamsgewicht vast te stellen voor pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg die ofwel ART-naïef zijn, ofwel zijn voorbehandeld, geen DRV-RAM's* hebben en in het plasma <100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en $\geq 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l hebben (zie rubriek 4.2).

* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse bij hiv-patiënten wees uit dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk verschilt binnen de onderzochte leeftijdsgroep (18 tot 75 jaar) (n=12, leeftijd ≥ 65) (zie rubriek 4.4). Er waren echter slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar van patiënten ouder dan 65 jaar.

Geslacht

Farmacokinetische populatieanalyse wees op een iets hogere blootstelling aan darunavir (16,8%) bij vrouwelijke hiv-patiënten in vergelijking met mannen. Dit verschil is niet klinisch relevant.

Nierinsufficiëntie

Resultaten van een massabalansonderzoek met ^{14}C -darunavir met ritonavir toonde aan dat ongeveer 7,7% van de toegediende dosis van darunavir onveranderd wordt uitgescheiden in de urine.

Hoewel darunavir niet is onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie, toonde een farmacokinetische analyse van de populatie aan dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk veranderde bij hiv-patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 60 ml/min, n=20) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Darunavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek met meerdere doses darunavir samen met ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags is aangetoond dat de totale plasmaconcentraties van darunavir bij deelnemers met lichte (Child-Pugh klasse A, n=8) en matig ernstige (Child-Pugh klasse B, n=8) leverinsufficiëntie vergelijkbaar waren met die bij gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentraties van ongebonden darunavir lagen echter ongeveer 55% (Child-Pugh klasse A) en 100% (Child-Pugh klasse B) hoger. De klinische betekenis van deze toename is niet bekend. Darunavir Sandoz moet bij dergelijke patiënten dan ook met voorzichtigheid worden gebruikt.

Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van darunavir is niet onderzocht (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Zwangerschap en postpartum

De blootstelling aan totaal darunavir en ritonavir na inname van darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags en darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime was tijdens de zwangerschap in het algemeen lager dan postpartum. Voor ongebonden (d.w.z. werkzaam) darunavir waren de farmacokinetische parameters tijdens de zwangerschap echter minder verlaagd ten opzichte van postpartum, als gevolg van een grotere ongebonden fractie van darunavir tijdens de zwangerschap in vergelijking met postpartum.

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir aan 600/100 mg tweemaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime, tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, het derde trimester van de zwangerschap en postpartum			
Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddeld ± SD)	Tweede zwangerschaps-trimester (n=12)^a	Derde zwangerschaps-trimester (n=12)	Postpartum (6-12 weeks) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC _{12h} , ng.h/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216
^a n=11 for AUC _{12h}			
Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir aan 800/100 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime, tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, het derde trimester van de zwangerschap en postpartum			
Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddeld ± SD)	Tweede zwangerschaps-trimester (n=17)	Derde zwangerschaps-trimester (n=15)	Postpartum (6-12 weeks) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C _{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

Bij vrouwen die tijdens het tweede trimester van de zwangerschap darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de totale C_{max}, AUC_{12h} en C_{min} van darunavir respectievelijk 28%, 26% en 26% lager in vergelijking met postpartum; tijdens het derde trimester van de zwangerschap waren de totale C_{max}, AUC_{12h} en C_{min} waarden van darunavir respectievelijk 18%, 16% lager en 2% hoger in vergelijking met postpartum.

Bij vrouwen die darunavir/ itonavir 800/100 mg éénmaal daags tijdens het tweede trimester van de zwangerschap kregen, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de totale C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van darunavir respectievelijk 33%, 31% en 30% lager in vergelijking met postpartum; tijdens het derde trimester van de zwangerschap waren de totale C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} waarden van darunavir respectievelijk 29%, 32% en 50% lager in vergelijking met postpartum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken bij dieren met blootstelling tot klinisch werkzame concentraties zijn met alleen darunavir uitgevoerd bij muizen, ratten en honden en in combinatie met ritonavir bij ratten en honden.

In toxicologische onderzoeken met herhaalde toediening bij muizen, ratten en honden werd slechts een beperkt effect waargenomen van de behandeling met darunavir. Bij knaagdieren waren de doelorganen het hematopoëtisch systeem, het bloedstollingssysteem, de lever en de schildklier. Een variabele maar beperkte daling van de rodebloedcelparameters is waargenomen, samen met stijgingen in de geactiveerde partiële tromboplastinetijd.

Veranderingen zijn waargenomen in de lever (hypertrofie van de hepatocyten, vacuolevorming, verhoogde leverenzymen) en in de schildklier (hypertrofie van de follikels). Bij de rat leidde de combinatie darunavir met ritonavir tot een lichte toename van het effect op de parameters van rode bloedcellen, de lever en de schildklier en tot een verhoogde incidentie van fibrose in de eilandjes in de pancreas (alleen bij mannetjesratten) in vergelijking met behandeling met darunavir alleen. Bij honden zijn er geen belangrijke aanwijzingen voor toxiciteit of doelorganen gevonden bij blootstellingen equivalent aan klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis.

In een onderzoek bij ratten nam het aantal corpora lutea en het aantal innestelingen af als er sprake was van toxiciteit bij het moederdier. Verder waren er geen effecten op het paargedrag of de vruchtbaarheid met darunavir tot 1.000 mg/kg/dag en blootstellingsconcentraties onder die (AUC-0,5 maal) bij mensen bij de klinisch aanbevolen dosis. Voor dezelfde doseringen was er bij ratten en konijnen geen teratogeniteit met darunavir alleen, en bij combinatie met ritonavir ook niet bij muizen. De blootstellingsconcentraties waren lager dan die met de aanbevolen klinische dosis voor mensen. In een evaluatie van pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte darunavir, met en zonder ritonavir, een voorbijgaande daling van de toename van het lichaamsgewicht van de nakomelingen vóór het spenen en er was een lichte vertraging van het opengaan van de ogen en de oren. Darunavir in combinatie met ritonavir veroorzaakte een vermindering van het aantal jongen die op de 15e dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit bij het moederdier. Het functioneren na spenen werd niet beïnvloed door gebruik van darunavir alleen of in combinatie met ritonavir. Bij juveniele ratten waaraan tot op dag 23-26 darunavir werd toegediend, werd een verhoogde sterfte waargenomen, met convulsies bij sommige dieren. De blootstelling in plasma, lever en hersenen lag aanzienlijk hoger dan bij volwassen ratten na toedienen van vergelijkbare doses in mg/kg tussen dag 5 en dag 11 van hun leven. Na dag 23 van hun leven was de blootstelling vergelijkbaar met die bij volwassen ratten. De verhoogde blootstelling was waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk te wijten aan de immaturiteit van de geneesmiddel metaboliserende enzymen in jonge dieren. Er is geen behandelingsgerelateerde mortaliteit waargenomen bij juveniele ratten bij toediening van 1.000 mg/kg darunavir (enkele dosis) op dag 26 van hun leven of 500 mg/kg (herhaalde dosering) van dag 23 tot dag 50 van hun leven, en de blootstellingen en het toxiciteitsprofiel waren vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassen ratten.

Vanwege onzekerheden over de ontwikkelingssnelheid van de menselijke bloed-hersenbarrière en leverenzymen mag Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar.

Darunavir is op carcinogeen potentieel beoordeeld door middel van orale toediening per maagsonde aan muizen en ratten gedurende periodes tot 104 weken. Aan muizen werden dagelijkse doseringen van 150, 450 en 1.000 mg/kg toegediend en aan ratten doseringen van 50, 150 en 500 mg/kg. Bij mannelijke en vrouwelijke dieren van beide soorten werd een dosisgerelateerde toename van de incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen waargenomen. Bij mannelijke ratten werden adenomen van de folliculaire cellen van de schildklier waargenomen. De toediening van darunavir leidde niet tot een statistisch significante toename van de incidentie van andere goedaardige of kwaadaardige neoplasieën bij muizen of ratten. De waargenomen hepatocellulaire tumoren en schildkliertumoren bij knaagdieren worden geacht slechts een beperkte relevantie voor de mens te hebben. Herhaalde toediening van darunavir aan ratten leidde tot inductie van microsomale leverenzymen en tot een toegenomen eliminatie van schildklierhormoon, waardoor ratten – maar niet mensen – vatbaarder zijn voor schildkliertumoren. Bij de hoogste onderzochte doses was de systemische blootstelling (op basis van de AUC) aan darunavir tussen 0,4 en 0,7 keer zo hoog (muizen) en tussen 0,7 en 1 keer zo hoog (ratten) ten opzichte van de waarden gezien bij de mens bij de aanbevolen therapeutische doses.

Na toediening van darunavir gedurende 2 jaar met een blootstelling gelijk aan of lager dan de blootstelling bij de mens, werden veranderingen van de nieren waargenomen bij muizen (nefroze) en bij ratten (chronische progressieve nefropathie).

Darunavir was niet mutageen of genotoxisch in een reeks van *in vitro* en *in vivo* tests waaronder de bacteriële reverse mutatie-test (Ames-test), chromosomale afwijkingentest bij humane lymfocyten en de *in vivo* micronucleustest bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose (E 460)
Crospovidon (type A) (E 1202)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E 551)
Magnesiumstearaat (E 470b)

Tabletomhulling:

75 mg filmomhulde tabletten en 150 mg filmomhulde tabletten
Poly(vinylalcohol) (E 1203)
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)
Talk (E553b)

300 mg filmomhulde tabletten en 600 mg filmomhulde tabletten

Poly(vinylalcohol) (E 1203)
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol (3350) (E 1521)

Talk (E 553b)
Zonnegeel FCF (E 110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Voor blisterverpakking: 18 maanden
Voor fles: 30 maanden
Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.
Voor fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Bewaarcondities na eerste opening van de fles:
Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in HDPE flessen afgesloten met polypropyleen (PP) druk- en draaidop, in aluminium-PVC/PE/PVDC geperforeerde blisterverpakkingen of in aluminium-PVC/PE/PVDC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

75 mg filmomhulde tablet

Fles: 480 filmomhulde tabletten

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 filmomhulde tabletten

150 mg filmomhulde tablet

Fles: 240 filmomhulde tabletten

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 filmomhulde tabletten

300 mg filmomhulde tablet

Fles: 120 filmomhulde tabletten

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 filmomhulde tabletten

Eenheidsblisterverpakkingen: 120x1 filmomhulde tabletten

600 mg filmomhulde tablet

Fles: 60, 120 (2x60), 180 (3x60), 240 (4x60) filmomhulde tabletten

Bliester: 10, 30, 60, 90, 120 filmomhulde tabletten
Eenheidsblisterverpakkingen: 60x1 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118521	Darunavir Sandoz 75 mg, filmomhulde tabletten
RVG 118524	Darunavir Sandoz 150 mg, filmomhulde tabletten
RVG 118525	Darunavir Sandoz 300 mg, filmomhulde tabletten
RVG 118529	Darunavir Sandoz 600 mg, filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2017
Datum van laatste verlenging: 15 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024