

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten  
Darunavir Sandoz 800 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darunavir Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir.

Hulpstof(fen) met bekend effect  
Elke tablet bevat 0,258 mg zonnegeel FCF (E110).

Darunavir Sandoz 800 mg, filmomhulde tabletten  
Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### **Darunavir Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten**

Lichtoranje, ovale filmomhulde tablet met de opdruk '400' aan de ene zijde en de andere zijde blanco.

Afmetingen: ongeveer 17,1 mm x 8,6 mm.

### **Darunavir Sandoz 800 mg, filmomhulde tabletten**

Donkerrode, ovale filmomhulde tablet met de opdruk '800' aan de ene zijde en de andere zijde blanco.

Afmetingen: ongeveer 20,2 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, samen toegediend met cobicistat, is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, geïndiceerd voor de behandeling van infecties met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1) bij volwassen patiënten en adolescenten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) (zie rubriek 4.2).

Darunavir Sandoz 400 mg/800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's samen te stellen voor de behandeling van hiv-1-infectie bij volwassen en pediatrische patiënten vanaf 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die:

- nog niet eerder blootgesteld zijn aan antiretrovirale therapie (ART) (zie rubriek 4.2).
- eerder blootgesteld zijn aan antiretrovirale therapie, en geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's) hebben en in het plasma  $<100.000$  kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en  $\geq 100 \times 10^6$  CD4+-cellen/l. Bij de beslissing om behandeling met Darunavir Sandoz te starten bij zulke ART-voorbehandelde patiënten, moeten genotypische bepalingen als leidraad dienen voor het gebruik van Darunavir Sandoz (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

## 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 hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Het interactieprofiel van darunavir hangt af van welke farmacokinetische versterker wordt gebruikt: ritonavir of cobicistat. Voor darunavir kunnen daarom verschillende contra-indicaties en aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt versterkt met ritonavir of met cobicistat (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

### Dosering

Darunavir Sandoz moet altijd oraal worden toegediend met cobicistat of met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat of ritonavir – al naar gelang wat van toepassing is – moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met Darunavir Sandoz wordt ingesteld. Cobicistat is niet bestemd voor gebruik in een tweemaal daags regime of voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar en met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kg.

#### *ART-naïeve volwassen patiënten*

Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags, in te nemen samen met 150 mg cobicistat eenmaal daags of met 100 mg ritonavir eenmaal daags met voedsel. Darunavir Sandoz 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om een schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen.

#### *ART-voorbehandelde volwassen patiënten*

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Voor ART-voorbehandelde patiënten 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 4.1), kan een schema van 800 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags of met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt. Darunavir Sandoz 400 mg of 800 mg

tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg samen te stellen.

- Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als er geen test van het hiv-1-genotype beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema 600 mg tweemaal daags met ritonavir 100 mg tweemaal daags, in te nemen met voedsel. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg tabletten.
- \* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V.

*ART-naïeve pediatrische patiënten (van 3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg)*

Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags met 100 mg ritonavir eenmaal daags, in te nemen met voedsel of 800 mg eenmaals daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags ingenomen met voedsel (bij adolescente patiënten van 12 jaar of ouder). Darunavir Sandoz 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg samen te stellen. Het is niet vastgesteld welke dosis van cobicistat moet worden gebruikt samen met darunavir bij kinderen jonger dan 12 jaar.

*ART-voorbehandelde pediatrische patiënten (van 3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg)*

Het is niet vastgesteld welke dosis van cobicistat moet worden gebruikt samen met darunavir bij kinderen jonger dan 12 jaar.

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Bij ART-voorbehandelde patiënten die geen 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 4.1), kan een doseringsschema van 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt of 800 mg eenmaals daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags ingenomen met voedsel (bij adolescente patiënten van 12 jaar of ouder). Darunavir Sandoz 400 mg of 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg samen te stellen. Het is niet vastgesteld welke dosis van cobicistat moet worden gebruikt samen met darunavir bij kinderen jonger dan 12 jaar.
  - Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als er geen test van het hiv-1-genotype beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg tabletten.
- \* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V.

*Advies over gemiste doses*

Als een eenmaal daagse dosis Darunavir Sandoz en/of cobicistat of ritonavir vergeten is en dit wordt opgemerkt binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis Darunavir Sandoz met cobicistat of ritonavir zo snel mogelijk met voedsel innemen. Als het meer dan 12 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 darunavir in aanwezigheid van cobicistat of ritonavir en het aanbevolen dosisinterval van ongeveer 24 uur.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Sandoz met cobicistat of 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 cobicistat of 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 voor darunavir/ritonavir bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten.

Cobicistat remt de tubulaire secretie van creatinine en kan een matige toename van het serumcreatinine en een bescheiden afname van de creatinineklaring veroorzaken. Als gevolg daarvan kan het gebruik van de creatinineklaring als schatting van de renale eliminatiecapaciteit misleidend zijn. Daarom mag cobicistat als farmacokinetische versterker van darunavir niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een gelijktijdig toegediend middel dosisaanpassing noodzakelijk is op basis van de creatinineklaring: bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil (zoals fumarate, fosfaat of succinaat) of adefovirdipovoxil. Raadpleeg voor informatie over cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

#### *Pediatrische patiënten*

Darunavir Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen;

-jonger dan 3 jaar wegens bezorgdheden rond de veiligheid (zie rubrieken 4.4 en 5.3) of  
-met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg omdat de dosis in deze populatie niet werd vastgesteld bij een voldoende aantal patiënten (zie rubriek 5.1).

Darunavir Sandoz ingenomen met cobicistat mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 3 t/m 11 jaar met een lichaamsgewicht van < 40 kg, aangezien de dosis van cobicistat die bij deze kinderen gebruikt zou moeten worden, niet is vastgesteld (zie rubrieken 4.4 en 5.3).

Darunavir Sandoz 400 mg en 800 mg tabletten zijn niet geschikt voor deze populatie. Andere formuleringen zijn beschikbaar. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Sandoz 75 mg, 150 mg, 300 mg en 600 mg tabletten.

#### *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).

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Daarom dient de behandeling met Darunavir Sandoz/cobicistat niet te worden gestart tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens de behandeling met Darunavir Sandoz/cobicistat op een ander regime worden overgezet (zie rubrieken 4.4 en 4.6). Darunavir Sandoz/ritonavir kan als alternatief worden beschouwd.

#### Wijze van toediening

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden Darunavir Sandoz in te nemen met cobicistat of 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).

Gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen vanwege de verwachte daling van de plasmaconcentraties van darunavir, ritonavir en cobicistat en het mogelijke verlies van therapeutisch effect (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Van toepassing op darunavir versterkt met ofwel ritonavir ofwel cobicistat:

- Het combinatieproduct lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.5).
- Sterke CYP3A-inducerende middelen zoals rifampicine en kruidenpreparaten met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdige toediening zal naar verwachting de plasmaconcentraties van darunavir, ritonavir en cobicistat verlagen, wat zou kunnen leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Van toepassing op darunavir versterkt met cobicistat, niet op darunavir versterkt met ritonavir:

- Darunavir versterkt met cobicistat is gevoeliger voor inductie van CYP3A dan darunavir versterkt met ritonavir. Gelijktijdig gebruik met sterk CYP3A-inducerende middelen is gecontra-indiceerd, aangezien deze de blootstelling aan cobicistat en darunavir kunnen verminderen, wat leidt tot verlies van therapeutisch effect. Sterk CYP3A-inducerende middelen zijn bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Darunavir versterkt met ofwel ritonavir ofwel cobicistat remt de eliminatie van werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A, wat resulteert in een verhoogde blootstelling aan het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Daarom is een gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen waarvan verhoogde plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, gecontra-indiceerd (dit geldt voor darunavir versterkt met ofwel ritonavir ofwel cobicistat). Deze werkzame stoffen zijn onder andere:

- alfuzosine
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine en ranolazineastemizol, terfenadine
- colchicine indien gebruikt bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5)
- ergot alkaloiden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- 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 and 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 cobicistat of met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker, en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.2). De Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat of van ritonavir - al naar gelang wat van toepassing is - moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met Darunavir Sandoz wordt ingesteld.

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 cobicistat of ritonavir te veranderen.

Darunavir bindt zich voornamelijk aan  $\alpha_1$ -zuurglycoproteïne. Deze eiwitbinding is concentratieafhankelijk, wat wijst op verdringing van de eiwitbinding. Daarom kan een verdringing van het eiwit van geneesmiddelen die zich sterk binden aan  $\alpha_1$ -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  $\geq 100.000$  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  $\geq 2$  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/ritonavir 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).

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens het tweede en derde trimester heeft geresulteerd in een lage blootstelling aan darunavir, met een reductie van ongeveer 90% in Cmin-spiegels (zie rubriek 5.2). De cobicistat-spiegels nemen af en leveren mogelijk onvoldoende boosting op. De substantiële afname van de blootstelling aan darunavir kan resulteren in virologisch falen en een verhoogd risico op overdracht van HIV-infectie van moeder op kind. Daarom dient de behandeling met Darunavir Sandoz/cobicistat niet te worden gestart tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens de behandeling met Darunavir Sandoz/cobicistat worden overgezet op een ander regime (zie rubrieken 4.2 en 4.6). Darunavir Sandoz, toegediend met een lage dosis ritonavir, kan als een alternatief worden beschouwd.

#### 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 met 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 acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met

Darunavir Sandoz 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 kregen zonder raltegravir of raltegravir zonder darunavir (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 met 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 in combinatie met cobicistat of met een lage dosis 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 overwogen te worden bij patiënten met onderliggende chronische hepatitis of 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 in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir.

Indien er bij patiënten die Darunavir Sandoz in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir gebruiken, tekenen zijn van 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 voor 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. Daarom zijn er bij deze patiënten geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen vereist (zie rubriek 4.2 en 5.2). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Cobicistat vermindert de geschatte creatinineklaring door remming van de tubulaire secretie van creatinine. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer darunavir met cobicistat wordt toegediend aan patiënten bij wie de geschatte creatinineklaring wordt gebruikt om doseringen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen aan te passen (zie rubriek 4.2 en de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat).

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om vast te stellen of gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil en cobicistat gepaard gaat met een hoger risico op renale bijwerkingen in vergelijking met schema's met tenofoviridisoproxil zonder cobicistat.

### *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-geïnficeerde 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 toegediend 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

Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met darunavir in lagere doseringen dan aanbevolen. De effecten op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen daarom worden onderschat en klinische controle van de veiligheid kan aangewezen zijn. Zie rubriek 4.5 voor volledige informatie over interacties met andere geneesmiddelen.

#### *Farmacokinetische versterkers en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen*

Darunavir heeft verschillende interactieprofielen, afhankelijk van of de stof wordt versterkt met ritonavir of met cobicistat:

- Darunavir versterkt met cobicistat is gevoeliger voor CYP3A-inductie: gelijktijdig gebruik van darunavir/cobicistat en sterk CYP3A-inducerende middelen is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gelijktijdig gebruik met zwakke tot matige CYP3A-induceerders wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van darunavir/ritonavir en darunavir/cobicistat met sterke CYP3A-inducerende middelen zoals lopinavir/ritonavir, rifampicine en kruidenpreparaten met Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op enzymen of transporteiwitten (zie rubriek 4.5). Indien van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op cobicistat, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met darunavir/cobicistat, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker. Een dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan in deze gevallen noodzakelijk zijn.

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 de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Sandoz 75 mg, 150 mg, 300 mg en 600 mg tabletten (zie rubriek 4.5).

Darunavir Sandoz 400 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**

Het interactieprofiel van darunavir kan verschillen, afhankelijk van of ritonavir of cobicistat als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. De aanbevelingen voor gelijktijdig gebruik van darunavir en andere geneesmiddelen kunnen daarom verschillen, afhankelijk van of darunavir wordt versterkt met ritonavir of met cobicistat (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Voorzichtigheid is ook geboden tijdens de beginperiode van de behandeling als overgeschakeld wordt van ritonavir naar cobicistat als farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.4).

##### **Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir (ritonavir als farmacokinetische versterker)**

Darunavir en ritonavir worden gemetaboliseerd door CYP3A. Geneesmiddelen die activiteit van CYP3A induceren, zullen naar verwachting de klaring van darunavir en van ritonavir verhogen, wat zou leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van deze stoffen en bijgevolg van darunavir. Dit zou kunnen leiden tot een verlies van therapeutisch effect en mogelijke resistentieontwikkeling (zie rubriek 4.3 en 4.4). CYP3A-induceerders die gecontra-indiceerd zijn, zijn bijvoorbeeld rifampicine, Sint-Janskruid en lopinavir.

Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan de klaring van darunavir en ritonavir verminderen. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir. Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers wordt niet aanbevolen en voorzichtigheid is geboden. Deze interacties staan in de tabel hieronder beschreven. Voorbeelden zijn indinavir, azole-antischimmelmiddelen en clotrimazol.

##### **Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir (cobicistat als farmacokinetische versterker)**

Darunavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door CYP3A, en gelijktijdige toediening met CYP3A-inducerende middelen kan daarom leiden tot subtherapeutische plasmablootstelling aan darunavir. Darunavir versterkt met cobicistat is gevoeliger voor CYP3A-inductie dan darunavir versterkt met ritonavir: gelijktijdige toediening van darunavir/cobicistat met geneesmiddelen die CYP3A sterk induceren (bijv. Sint-Janskruid, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van darunavir/cobicistat met zwakke tot matige CYP3A-induceerders (bijv. efavirenz, etravirine, nevirapine, fluticason en bosentan) wordt niet aanbevolen (zie de interactietabel hieronder).

Voor gelijktijdige toediening met sterk CYP3A4-remmende middelen zijn dezelfde aanbevelingen van toepassing, ongeacht of darunavir wordt versterkt met ritonavir of met cobicistat (zie de betreffende alinea hierboven).

#### **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 therapeutisch effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen.

Darunavir 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).

Gelijktijdige toediening van *versterkt* darunavir 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).

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 mag dan ook alleen maar worden gebruikt in combinatie met een 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 een remming van de activiteit van CYP2D6, in aanwezigheid van darunavir/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 plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Dit kan een toename of een verlenging van zowel hun therapeutische effecten als bijwerkingen tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van darunavir en 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 transporteiwitten P-glycoproteïne, OATP1B1 en OATP1B3, en gelijktijdige toediening met substraten van deze transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze stoffen (bijv. dabigatranetexilaat, digoxine, statines en bosentan; zie de interactietabel hieronder).

### **Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir versterkt met cobicistat**

De aanbevelingen met betrekking tot substraten van CYP3A4, CYP2D6, P-glycoproteïne, OATP1B1 en OATP1B3 voor darunavir versterkt met ritonavir zijn gelijkwaardig aan de aanbevelingen voor darunavir versterkt met cobicistat (zie de contra-indicaties en de aanbevelingen in de betreffende alinea hierboven). Cobicistat 150 mg met darunavir 800 mg eenmaal daags versterkt de farmacokinetische parameters van darunavir op eenzelfde manier als ritonavir (zie rubriek 5.2).

In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie over cobicistat.

### **Interactietabel**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Verschillende 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.

Het interactieprofiel van darunavir hangt ervan af of ritonavir of cobicistat als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. Voor darunavir kunnen daarom verschillende aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt versterkt met ritonavir of met cobicistat. Geen van de interactiestudies die zijn weergegeven in de tabel, is uitgevoerd met darunavir versterkt met cobicistat. Dezelfde aanbevelingen zijn van toepassing, tenzij specifiek aangegeven. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie over cobicistat.

De onderstaande tabel geeft de interacties weer tussen darunavir/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 van 80%-125% ('ND': niet vastgesteld).

In de onderstaande tabel is de farmacokinetische versterker gespecificeerd als de aanbevelingen verschillen. Als de aanbevelingen voor Darunavir Sandoz hetzelfde zijn bij gelijktijdige toediening met een lage dosis ritonavir of met cobicistat, wordt de term 'versterkt Darunavir Sandoz' gebruikt.

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.

<b>INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN</b>		
<b>Voorbeelden van geneesmiddelen per therapeutisch gebied</b>	<b>Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%)</b>	<b>Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening</b>
<b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV</b>		
<b>Integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)</b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 32% dolutegravir C <sub>24h</sub> 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens.	Versterkt Darunavir Sandoz 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. Versterkt Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir.
<b>Nucleoside/nucleotide-reversetranscriptaseremmers (NRTI's)</b>		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C <sub>min</sub> ND didanosine C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Versterkt Darunavir Sandoz 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 versterkt Darunavir Sandoz, dat met voedsel wordt gegeven.
Tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op	Bewaking van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als versterkt Darunavir Sandoz gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten

	transport van MDR-1 in de niertubuli)	behandeld met nefrotoxische middelen.  Darunavir Sandoz samen met cobicistat vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van tenofoviridisoproxil.
Emtricitabine / tenofovirafenamide	Tenofovirafenamide ↔ Tenofovir ↑	De aanbevolen dosis emtricitabine/tenofovirafenamide is 200/10 mg eenmaal daags bij gebruik met versterkt Darunavir Sandoz.
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 versterkt Darunavir Sandoz.	Versterkt Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's.  Darunavir Sandoz samen met cobicistat vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van emtricitabine of lamivudine.
<b>Niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)</b>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 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 toegediend 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 <sub>min</sub> van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met Darunavir

		<p>Sandoz/ritonavir, dient het schema Darunavir Sandoz/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).</p> <p>Gelijktijdige toediening met Darunavir Sandoz toegediend met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Etravirine          100 mg tweemaal daags</p>	<p>etravirine AUC ↓ 37%          etravirine C<sub>min</sub> ↓ 49%          etravirine C<sub>max</sub> ↓ 32%          darunavir AUC ↑ 15%          darunavir C<sub>min</sub> ↔          darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine <b><u>200 mg tweemaal daags</u></b>.</p> <p>Gelijktijdige toediening met Darunavir Sandoz samen met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Nevirapine          200 mg tweemaal daags</p>	<p>nevirapine AUC ↑ 27%          nevirapine C<sub>min</sub> ↑ 47%          nevirapine C<sub>max</sub> ↑ 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>Gelijktijdige toediening met Darunavir Sandoz samen met cobicistat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Rilpivirine          150 mg eenmaal daags</p>	<p>rilpivirine AUC ↑ 130%          rilpivirine C<sub>min</sub> ↑ 178%          rilpivirine C<sub>max</sub> ↑ 79%          darunavir AUC ↔          darunavir C<sub>min</sub> ↓ 11%          darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Versterkt Darunavir Sandoz en rilpivirine kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.</p>
<p><b><i>HIV Proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir<sup>†</sup></i></b></p>		
<p>Atazanavir          300 mg eenmaal daags</p>	<p>atazanavir AUC ↔          atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52%          atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11%          #darunavir AUC ↔          #darunavir C<sub>min</sub> ↔          #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir.</p> <p>Darunavir Sandoz samen met cobicistat mag niet worden</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>gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg tweemaal daags</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23%  indinavir <math>C_{min}</math> ↑ 125%  indinavir <math>C_{max}</math> ↔  <sup>#</sup>darunavir AUC ↑ 24%  <sup>#</sup>darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 44%  <sup>#</sup>darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags.  Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 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> <p>Darunavir Sandoz samen met cobicistat mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).</p>
<p>Saquinavir 1000 mg tweemaal daags</p>	<p><sup>#</sup>darunavir AUC ↓ 26%  <sup>#</sup>darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 42%  <sup>#</sup>darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 17%  saquinavir AUC ↓ 6%  saquinavir <math>C_{min}</math> ↓ 18%  saquinavir <math>C_{max}</math> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags vergeleken met saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg tweemaal daags.</p>	<p>Het wordt niet aanbevolen Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir te combineren met saquinavir.</p> <p>Darunavir Sandoz samen met cobicistat mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).</p>

	Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met saquinavir 1000 mg tweemaal daags.	
<b>HIV Proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51% <sup>‡</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup>	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 versterkt Darunavir Sandoz en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg tweemaal daags	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% <sup>‡</sup> gebaseerd op niet-dosisgenormaliseerde waarden	
<b>CCR5-ANTAGONIST</b>		
Maraviroc 150 mg tweemaal daags	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 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 versterkt Darunavir Sandoz.
<b>α1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST</b>		
Alfuzosin	Gebaseerd op theoretische overwegingen wordt verwacht dat Darunavir Sandoz de alfuzosine plasmaconcentraties verhoogt. (CYP3A-remming)	Gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANESTHETICA</b>		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan dus geremd worden door versterkt Darunavir Sandoz.	Bij gelijktijdig gebruik met versterkt Darunavir Sandoz 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.
<b>ANTI-ANGINA PECTORISMIDDELEN/ANTI-ARITMICA</b>		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (systemisch) Mexiletine Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat versterkt 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 versterkt Darunavir Sandoz.  Gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz met amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Digoxine 0,4 mg enkelvoudige dosis	digoxine AUC ↑ 61% digoxine C <sub>min</sub> ND digoxine C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxine door vermoedelijke remming van P-gp)	Gezien de smalle therapeutische index van digoxine wordt aanbevolen aan patiënten die worden behandeld met versterkt Darunavir Sandoz, 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.
<b>ANTIBIOTICA</b>		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromycine C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir (↑ claritromycine door remming	Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met versterkt Darunavir Sandoz.  Voor patiënten met nierinsufficiëntie dient de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine te worden geraadpleegd voor de aanbevolen dosis.

	van CYP3A en mogelijk van P-gp).	
<b>ANTICOAGULANT/TROMBOCYTEN AGGREGATIE REMMER</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans(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	<p>dabigatranetexilaat (150 mg):  <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkelvoudige dosis:</u>            dabigatran AUC ↑ 72%            dabigatran Cmax ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags:</u>            dabigatran AUC ↑ 18%            dabigatran Cmax ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg enkelvoudige dosis:</u>            dabigatran AUC ↑ 164%            dabigatran Cmax ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran Cmax ↑ 99%</p>	<p>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.</p> <p>Darunavir/cobicistat: klinische opvolging en dosisvermindering is vereist 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/cobicistat.</p>
Ticagrelor	<p>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).</p> <p>Niet bestudeerd. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met versterkt Darunavir Sandoz zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve</p>	<p>Gelijktijdige toediening van versterkte Darunavir Sandoz ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Gelijktijdige toediening van clopidogrel met versterkt Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen. Het gebruik van</p>

Clopidogrel	metaboliët van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen.	andere anti-aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen.
Warfarine	Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden bij gelijktijdige toediening met versterkt Darunavir Sandoz.	Het wordt aanbevolen de internationale genormaliseerde verhouding (INR) te bewaken bij de combinatie van warfarine met versterkt Darunavir Sandoz.
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en zijn farmacokinetische versterker verlagen (inductie van CYP450-enzymen).	Darunavir Sandoz samen met een lage dosis ritonavir mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen.  Het gebruik van deze geneesmiddelen met Darunavir Sandoz/cobicistat is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepine C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	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 voor 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.  Het gebruik van carbamazepine met Darunavir Sandoz samen met cobicistat is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Clonazepam	Niet bestudeerd. Gelijktijdige	Klinische monitoring wordt

	toediening van versterkt Darunavir Sandoz met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (CYP3A-remmer)	aanbevolen bij gelijktijdige toediening van Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir en clonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Paroxetine 20 mg eenmaal daags	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C <sub>min</sub> ↓ 37% paroxetine C <sub>max</sub> ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Als antidepressiva gecombineerd worden met versterkt Darunavir Sandoz, 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 versterkt Darunavir Sandoz gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum.
Sertraline 50 mg eenmaal daags	sertraline AUC ↓ 49% sertraline C <sub>min</sub> ↓ 49% sertraline C <sub>max</sub> ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6% #darunavir C <sub>max</sub> ↔  In tegenstelling tot deze gegevens met Darunavir Sandoz/ritonavir kan Darunavir Sandoz/cobicistat de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A).	
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon	Gelijktijdig gebruik van versterkt Darunavir Sandoz en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A).	Klinische bewaking wordt aanbevolen als versterkt Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.
<b>ANTIDIABETICA</b>		
Metformine	Niet onderzocht. Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat Darunavir Sandoz toegediend met cobicistat de plasmaconcentraties van metformine verhoogt (remming van MATE1).	Zorgvuldige controle van de patiënt en aanpassing van de metforminedosis wordt aanbevolen bij patiënten die Darunavir Sandoz toegediend met cobicistat gebruiken. (Niet van toepassing voor Darunavir Sandoz toegediend met ritonavir.)

<b>ANTI-EMETICA</b>		
Domperidon	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van domperidon met versterkt darunavir is gecontra-indiceerd
<b>ANTIMYCOTICA</b>		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van CYP450-enzymen).  De concentraties van voriconazol kunnen stijgen of dalen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met Darunavir Sandoz toegediend met cobicistat (remming van CYP450-enzymen).	Voriconazol mag niet in combinatie met versterkt Darunavir Sandoz worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol  Clotrimazol	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 remming van P-gp)  Niet onderzocht. Gelijktijdig systemisch gebruik van clotrimazol en versterkt Darunavir Sandoz kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek).	Voorzichtigheid is vereist en klinische bewaking wordt aanbevolen. Als gelijktijdige toediening vereist is, mag de dagelijkse dosis itraconazol niet hoger zijn dan 200 mg.
<b>ANTI-JICHTMIDDELEN</b>		
Colchicine	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van colchicine en versterkt Darunavir Sandoz 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 versterkt Darunavir Sandoz, wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Bij patiënten met

		nier- of leverinsufficiëntie is colchicine met versterkt Darunavir Sandoz gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).
<b>ANTIMALARIAMIDDELEN</b>		
Artemether/Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48, en 60 uur	<p>artemether AUC ↓ 16%</p> <p>artemether <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>artemether <math>C_{max}</math> ↓ 18%</p> <p>dihydroartemisinine AUC ↓ 18%</p> <p>dihydroartemisinine <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>dihydroartemisinine <math>C_{max}</math> ↓ 18%</p> <p>lumefantrine AUC ↑ 175%</p> <p>lumefantrine <math>C_{min}</math> ↑ 126%</p> <p>lumefantrine <math>C_{max}</math> ↑ 65%</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 13%</p> <p>darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p>	De combinatie van versterkt 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.
<b>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>		
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 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>Gelijktijdig gebruik van rifapentine met versterkt Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met versterkt Darunavir Sandoz is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
Rifabutine 150 mg om de andere dag	<p>rifabutine AUC** ↑ 55%</p> <p>rifabutine <math>C_{min}</math>** ↑ ND</p> <p>rifabutine <math>C_{max}</math>** ↔</p> <p>darunavir AUC ↑ 53%</p> <p>darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 68%</p> <p>darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 39%</p> <p>**som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding+25-O-</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 met

	<p>desacetylmetsaboliet)</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 metabooliet 25-O-desacetylrefabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding+25-O-desacetylmetsaboliet) een factor 1,6 hoger, terwijl de C<sub>max</sub> 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 Sandoz toegediend met 100 mg ritonavir werd toegediend in combinatie met rifabutine (150 mg om de andere dag).</p>	<p>Darunavir Sandoz samen met ritonavir ontvangen. Bij veiligheidsproblemen dient een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het bewaken van de rifabutineconcentraties te worden overwogen. De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie moeten in acht worden genomen.</p> <p>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. Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat en rifabutine wordt niet aanbevolen.</p>
<b>CYTOSTATICA</b>		
<p>Dasatinib          Nilotinib          Vinblastine          Vincristine</p>	<p>Niet onderzocht. Verwacht wordt dat versterkt Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt (remming van CYP3A).</p>	<p>Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen stijgen indien ze gelijktijdig worden toegediend met versterkt Darunavir Sandoz, wat in potentie kan leiden tot een toename van de bijwerkingen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard gaan. Voorzichtigheid is geboden als</p>

Everolimus Irinotecan		<p>een van deze cytostatica wordt gecombineerd met versterkt Darunavir Sandoz.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van everolimus en versterkt Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.</p>
<b>ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA</b>		
Quetiapine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat versterkt Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van dit antipsychoticum verhoogt (remming van CYP3A).	Gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het de quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden.
Perfenazine Risperidon Thioridazine Lurasidon Pimozide Sertindol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat versterkt Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt (remming van CYP3A,CYP2D6 en/of P-gp).	<p>Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen wanneer ze gelijktijdig toegediend worden met versterkt Darunavir Sandoz.</p> <p>Gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<b>BËTABLOKKERS</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat versterkt Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt (remming van CYP2D6).	Klinische bewaking wordt aanbevolen als versterkt Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers. Een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen.
<b>CALCIUMKANAALBLOKKERS</b>		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat versterkt Darunavir Sandoz 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 versterkt Darunavir Sandoz worden toegediend.
<b>CORTICOSTEROÏDEN</b>		
Corticosteroïden voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A	Fluticasone: in een klinisch onderzoek waarin gedurende 7	Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz en

<p>(inclusief betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)</p>	<p>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 corticosteroiden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ritonavir en geïnhaleerd of intranasaal toegediend fluticason. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de plasmaconcentraties van ritonavir zijn niet bekend.</p> <p>Andere corticosteroiden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met Darunavir Sandoz met een lage dosis ritonavir, resulterend in verlaagde serum cortisolconcentraties.</p>	<p>corticosteroiden (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 corticosteroiden wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten.</p> <p>Alternatieve corticosteroiden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, b.v. beclomethason moeten worden overwogen, met name voor langdurig gebruik.</p>
<p>Dexamethason (systemisch)</p>	<p>Niet onderzocht. Dexamethason kan de plasmaconcentraties van darunavir verlagen (inductie van CYP3A).</p>	<p>Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met versterkt Darunavir Sandoz.</p>
<p><b>ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN</b></p>		
<p>Bosentan</p>	<p>Niet onderzocht. Gelijktijdig</p>	<p>Indien gelijktijdig toegediend</p>

	gebruik van bosentan en versterkt darunavir kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterkers verlaagt (inductie van CYP3A).	met Darunavir Sandoz en een lage dosis ritonavir dient de verdraagzaamheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord.  Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz toegediend met cobicistat en bosentan wordt niet aanbevolen.
<b>DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)</b>		
<b><i>NS3-4A proteaseremmers</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir Sandoz kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (CYP3A- en OATP1B-remming)	Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz 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.
<b>KRUIDENMIDDELEN</b>		
Sint-Janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niet onderzocht. Naar verwachting verlaagt Sint-Janskruid de plasmaconcentraties van darunavir of zijn farmacokinetische versterkers (inductie van CYP450).	Versterkt Darunavir Sandoz 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.
<b>HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS</b>		
Lovastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en	Verhoogde plasmaconcentraties

Simvastatine	simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met versterkt Darunavir Sandoz (remming van CYP3A).	van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rhabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van versterkt Darunavir Sandoz 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 <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 maal atorvastatine C <sub>max</sub> ↑ ≈2 maal #darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% Ω atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% Ω atorvastatin C <sub>min</sub> ND Ω Ω met darunavir/cobicistat 800/150 mg	Als toediening van atorvastatine en versterkt Darunavir Sandoz 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% <sup>¶</sup> pravastatine C <sub>min</sub> ND pravastatine C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen	Als toediening van pravastatine met versterkt Darunavir Sandoz 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% <sup>  </sup> rosuvastatine C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup> <sup>  </sup> gebaseerd op gepubliceerde gegevens met darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> met darunavir/cobicistat 800/150 mg	Als toediening van rosuvastatine met versterkt Darunavir Sandoz 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)
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTEN</b>		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Versterkt Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met H <sub>2</sub> -receptorantagonisten.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal toenemen bij combinatie met versterkt Darunavir Sandoz (remming van CYP3A).	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische controle van het immunosuppressivum plaatsvinden.  Gelijktijdig gebruik van everolimus en versterkt Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.
<b>BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE</b>		
Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en versterkt darunavir kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en versterkt Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie.
<b>NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIAATAFHANKELIJKHEID</b>		
Methadon individuele dosis tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) methadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  Darunavir Sandoz/cobicistat kan daarentegen de plasmaconcentraties van methadon verhogen (zie Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat).	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met versterkt Darunavir Sandoz gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met versterkt Darunavir Sandoz wordt toegediend, kan een dosisaanpassing van methadon nodig zijn. 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 <sub>min</sub> ↔ buprenorfine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfine C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> ND naloxon C <sub>max</sub> ↔	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 versterkt Darunavir Sandoz, 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.
<b>ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN</b>		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg eenmaal daags)	drospirenone AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenone C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenone C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup> ethinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> met darunavir/cobicistat	Wanneer Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met een drospirenonbevattend product, wordt klinische monitoring aanbevolen vanwege het risico op hyperkaliëmie.
Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags	ethinylestradiol AUC ↓ 44% ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% norethindron AUC ↓ 14% norethindron C <sub>min</sub> ↓ 30% norethindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> met darunavir/ritonavir	Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met versterkt Darunavir Sandoz. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletie therapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.

<b>FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS</b>		
<p>Voor de behandeling van erectiestoornissen            Avanafil            Sildenafil            Tadalafil            Vardenafil</p>	<p>In een interactiestudie<sup>#</sup> 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 versterkt Darunavir Sandoz is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met versterkt Darunavir Sandoz is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is versterkt Darunavir Sandoz 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 versterkt Darunavir Sandoz kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen (remming van CYP3A).</p>	<p>Er is geen veilige en effectieve dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met versterkt Darunavir Sandoz vastgesteld. De mogelijkheid van bijwerkingen geassocieerd met sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope) stijgt. Daarom is gelijktijdige toediening van versterkt Darunavir Sandoz 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 versterkt Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.</p>
<b>PROTONPOMP REMMERS</b>		



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

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubriek 5.2), wat geassocieerd kan zijn met een verhoogd risico op falen van de behandeling en een verhoogd risico op overdracht van HIV aan het kind. Therapie met Darunavir Sandoz/cobicistat dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap en vrouwen die zwanger worden tijdens de behandeling met Darunavir Sandoz/cobicistat moeten worden overgezet op een ander regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### 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 cobicistat of 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 cobicistat of 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, immuunreconstitutie-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 therapienaïeve 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 therapienaïeve personen vaker werd waargenomen. Dit betrof voornamelijk nausea van lichte intensiteit. In de analyse na 192 weken van de therapienaïeve 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.

Tijdens de klinische fase III-studie GS-US-216-130 met darunavir/cobicistat (N=313 therapienaïeve en voorbehandelde personen) ondervond 66,5% van de personen minstens één bijwerking. De gemiddelde behandelduur was 58,4 weken. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, waren diarree (28%), nausea (23%) en rash (16%). Ernstige bijwerkingen waren diabetes mellitus, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel), immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, rash en braken.

Raadpleeg voor informatie over cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Binnen elke frequentiecategorie worden de bijwerkingen gegeven in afnemende orde van ernst. De frequentiecategorieën 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*

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentiecategorie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
soms	herpes simplex
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
soms	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
zelden	verhoogd aantal eosinofielen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
soms	immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel)
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
soms	hypothyreoïdie, verhoogd thyroïd-stimulerend hormoon in het bloed
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
soms	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, sommolentie
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>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree
vaak	braken, nausea, buikpijn, verhoogd serumamylase, dyspepsie, opgezetten buik, flatulentie
soms	pancreatitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, afteuze stomatitis, kokhalzen, droge mond, abdominaal ongemak, obstipatie, toegenomen lipase, oprispingen, orale dysesthesie
zelden	stomatitis, hematemeses, 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), pruritus
soms	angio-oedeem, gegeneraliseerde rash, allergische dermatitis, netelroos, eczeem, erytheem, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, alopecia, acne, droge huid, nagelpigmentatie
zelden	DRESS, Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, dermatitis, seborroïsche dermatitis, huidletsel, xeroderma
niet bekend	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 zelden	verminderde renale creatinineklaring kristal-nefropathie <sup>§</sup>
<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

<sup>§</sup> 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’.

*Bijwerkingen met darunavir/cobicistat bij volwassen patiënten*

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Frequentie categorie</b>	
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
vaak soms	(geneesmiddel)overgevoeligheid immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	anorexie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
<i>Psychische stoornissen</i>	
vaak	abnormale dromen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak vaak	diarree, nausea braken, abdominale pijn, abdominale distensie, dyspepsie, flatulentie, pancreasenzymen verhoogd
soms	acute pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak soms	leverenzym verhoogd hepatitis*, cytolytische hepatitis*
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
zeer vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire, erythematuze, jeukende rash, gegeneraliseerde rash en allergische

vaak	dermatitis)
zelden	angio-oedeem, pruritus, urticaria
	reactie op het geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen*, Stevens-Johnsonsyndroom*
niet bekend	toxische epidermale necrolyse*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem*
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
vaak	myalgie
soms	osteonecrose*
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
zelden	kristal-nefropathie*§
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	gynaecomastie*
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	vermoeidheid
soms	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	
vaak	bloedcreatinine verhoogd

\* Deze bijwerkingen zijn niet gemeld in klinisch onderzoek met darunavir/cobicistat, maar zijn opgemerkt tijdens behandeling met darunavir/ritonavir en zouden ook met darunavir/cobicistat kunnen worden verwacht.

§ 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. In een eenarmige studie waarin darunavir 800 mg eenmaal daags in combinatie met cobicistat 150 mg eenmaal daags en andere antiretrovirale middelen werd onderzocht, stopte 2,2% van de patiënten met de behandeling wegens rash.

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).

#### *Immuunreconstitutie-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 van darunavir met ritonavir 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 tabletten kregen met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
- 21 ART-voorbehandelde hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 3 tot <6 jaar met een lichaamsgewicht van 10 kg tot <20 kg (16 deelnemers van 15 kg tot <20 kg) die darunavir 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 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.

De beoordeling van de veiligheid van darunavir met cobicistat bij pediatrische patiënten werd onderzocht bij adolescenten van 12 tot minder dan 18 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg in de klinische studie GS-US-216-0128 (voorbehandelde patiënten, met virale suppressie, N=7). Veiligheidsanalyses van deze studie bij adolescenten brachten geen nieuwe veiligheidsproblemen aan het licht in vergelijking met het reeds bekende veiligheidsprofiel

van darunavir en cobicistat bij volwassenen.

#### 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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

De ervaring met acute overdosering met darunavir met cobicistat of 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 monocyten/macrofagen met mediane EC<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-waarden van <0,1 tot 4,3 nM.

Deze EC<sub>50</sub>-waarden liggen ruim onder het 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiebereik van 87 µM tot >100 µM.

### 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<sub>50</sub> 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≤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/	darunavir/	darunavir/	darunavir/

	ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=294	ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=296	ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=298
Totaal aantal gevallen van virologisch falen <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup> ontwikkelden, n/N				
Primaire (belangrijke) PI-mutaties	0/43	1/60	0/42	6/28
PI-RAM's	4/43	7/60	4/42	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

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

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

Er zijn lage percentages van ontwikkeling van resistent hiv-1-virus waargenomen bij ART-naïeve patiënten die voor de eerste keer met darunavir/cobicistat eenmaal daags in combinatie met andere ART worden behandeld, en bij ART-voorbehandelde patiënten zonder darunavir-RAM's die darunavir/cobicistat in combinatie met andere ART toegediend krijgen. De onderstaande tabel toont de ontwikkeling van mutaties in hiv-1-proteases en resistentie tegen proteaseremmers bij gevallen van virologisch falen op het eindpunt in de studie GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 week 48	
	Therapienaïef darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N=295	Voorbehandeld darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N=18
Aantal personen met virologisch falen <sup>a</sup> en gegevens over genotypes die bij eindpunt mutaties <sup>b</sup> ontwikkelen, n/N		

Primaire (belangrijke) PI-mutaties	0/8	1/7
PI-RAM's	2/8	1/7
Aantal personen met virologisch falen <sup>a</sup> en gegevens over fenotypes die bij eindpunt <sup>c</sup> resistentie tegen proteaseremmers vertonen, n/N		
Hiv-PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

<sup>a</sup> Virologisch falen is als volgt gedefinieerd: nooit onderdrukt: bevestigd hiv-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> afname t.o.v. baseline en ≥ 50 kopieën/ml in week 8; rebound: hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml gevolgd door een bevestigd hiv-1-RNA tot ≥ 400 kopieën/ml of bevestigd hiv-1-RNA > 1 log<sub>10</sub> toename vanaf de laagste waarde; stopzettingen met hiv-1-RNA ≥ 400 kopieën/ml bij het laatste bezoek

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

<sup>c</sup> In GS-US-216-130 was het fenotype bij baseline niet beschikbaar

### 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 gevallen van virologisch falen in de ARTEMIS-studie werd geen kruisresistentie met andere proteaseremmers waargenomen. Bij de gevallen van virologisch falen in de GS-US-216-130-studie werd geen kruisresistentie met andere hiv-proteaseremmers waargenomen.

### Klinische resultaten

Het farmacokinetisch versterkende effect van cobicistat op darunavir is geëvalueerd in een fase I-studie bij gezonde personen die 800 mg darunavir kregen toegediend met ofwel 150 mg cobicistat ofwel 100 mg ritonavir eenmaal daags. De farmacokinetische parameters van darunavir bij steady state bij versterking met cobicistat of met ritonavir waren vergelijkbaar. Raadpleeg voor informatie over cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

### Volwassen patiënten

#### Werkzaamheid van darunavir 800 mg eenmaal daags toegediend met 150 mg cobicistat eenmaal daags bij ART-naïeve en ART-voorbehandelde patiënten

GS-US-216-130 is een eenarmige, open-label, fase III-studie ter evaluatie van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van darunavir met cobicistat bij 313 met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten (295 therapienaïef en 18 voorbehandeld).



<i>Resultaten</i>	darunavir/r itonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	lopinavir/ri tonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandelv erschil (95%-BI van het verschil)	darunavir/r itonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	lopinavir/ri tonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandelv erschil (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml <sup>c</sup> Alle patiënten	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Met <100.000 hiv-RNA bij baseline	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Met ≥100.000 hiv-RNA bij baseline	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Met <200 CD4+- cellen bij baseline	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Met ≥200 CD4+- cellen bij baseline	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Mediane verandering t.o.v. baseline in aantal CD4+- cellen (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Gegevens gebaseerd op analyses in week 48

<sup>b</sup> Gegevens gebaseerd op analyses in week 96

<sup>c</sup> Registraties volgens het TLOVR-algoritme

<sup>d</sup> Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons

<sup>e</sup> “Non-completer” is registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden, zijn geregistreerd met een verandering van 0

In de analyse van week 48 werd niet-inferioriteit voor de virologische respons op de darunavir/ritonavir-behandeling aangetoond voor zowel de intent-to-treat-populatie (ITT) als de per-protocol-populatie (PP), waarbij niet-inferioriteit was gedefinieerd als het percentage patiënten met een plasma-hiv-1-RNA-waarde van <50 kopieën per ml (bij de gekozen grens

van 12% voor niet-inferioriteit). Deze resultaten zijn in de analyses van de gegevens van week 96 in de ARTEMIS-studie bevestigd. Deze resultaten bleven behouden tot 192 weken behandeling in de ARTEMIS-studie.

Werkzaamheid van darunavir 800 mg eenmaal daags toegediend met 100 mg ritonavir eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten

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  $\geq 2$  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	Vershil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Hiv-1-RNA bij aanvang (kopieën/ml)			
<100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100.000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Aantal CD4+-cellen bij aanvang (x 10 <sup>6</sup> /l)			
$\geq 100$	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
<100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Hiv-1-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 <sup>c</sup>	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 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Registraties volgens het TLOVR-algoritme

<sup>b</sup> Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons

- <sup>c</sup> Stammen A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF en CRF06\_CPX
- <sup>d</sup> Verschil in gemiddelden
- <sup>e</sup> 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 /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  $\geq 100.000$  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.

### Pediatrische patiënten

*ART-naïeve pediatrische patiënten van 12 tot <18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg*

**DIONE** 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 12 ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot jonger dan 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. Deze patiënten kregen darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Virologische respons is gedefinieerd als een daling van de plasma-hiv-1-RNA-virale belasting van ten minste 1,0 log<sub>10</sub> ten opzichte van baseline.

DIONE	
<i>Resultaten in week 48</i>	Darunavir/ritonavir N=12
Hiv-1-RNA <50 kopieën/ml <sup>a</sup>	83,3% (10)
CD4+ percentage verandering t.o.v. baseline	14
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. baseline <sup>b</sup>	221
$\geq 1,0$ log <sub>10</sub> daling t.o.v. baseline in virale belasting in plasma	100%

<sup>a</sup> Registraties volgens het TLOVR-algoritme

<sup>b</sup> "Non-completer" is registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden, zijn geregistreerd met een verandering van 0

In de open-label, Fase II/III-studie GS-US-216-0128 werden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van darunavir 800 mg en cobicistat 150 mg (toegediend als afzonderlijke tabletten) en minimaal 2 NRTI's onderzocht bij 7 met hiv-1 geïnfecteerde, voorbehandelde adolescenten met virale suppressie en een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. De patiënten stonden op een stabiel antiretroviraal regime (gedurende minstens 3 maanden), bestaande uit darunavir toegediend met ritonavir in combinatie met 2 NRTI's. Ze werden van

ritonavir overgezet op cobicistat 150 mg eenmaal daags en gingen door met darunavir (N=7) en de 2 NRTI's.

<b>Virologische resultaten bij ART-voorbehandelde adolescenten met virale suppressie in week 48</b>	
GS-US-216-0128	
Resultaten in week 48	Darunavir/cobicistat + minimaal 2 NRTI's (N=7)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml volgens FDA <i>snapshot</i> -methode	85,7% (6)
CD4+ percentage, mediane verandering t.o.v. <i>baseline</i> <sup>a</sup>	-6,1%
Aantal CD4+-cellen, mediane verandering t.o.v. <i>baseline</i> <sup>a</sup>	-342 cellen/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Geen imputatie (gegevens van waarnemingen).

Voor additionele resultaten van klinische studies bij ART-voorbehandelde volwassenen en pediatrie patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg tabletten drank 100 mg/ml.

#### *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 cobicistat of 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 concentratie  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne bij hiv-1-patiënten, wat leidt tot een sterkere binding van darunavir aan  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne in het plasma, en daardoor tot hogere plasmaconcentraties.

Darunavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A. Cobicistat en ritonavir remmen CYP3A, waardoor de plasmaconcentraties van darunavir aanzienlijk stijgen.

Raadpleeg voor informatie over de farmacokinetische eigenschappen van cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

### 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 cobicistat of een lage dosis ritonavir lager dan bij inname met voedsel. Daarom dienen darunavir tabletten ingenomen te worden met cobicistat of 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  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne in het plasma.

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van darunavir alleen  $88,1 \pm 59,0$  l (gemiddelde  $\pm$  SD). Dit nam toe tot  $131 \pm 49,9$  l (gemiddeld  $\pm$  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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis  $^{14}\text{C}$ -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 pediatrie patiënten tussen 6 en 17 jaar, met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg, bleek dat de toegediende, op gewicht gebaseerde doses 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 pediatrie 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 pediatrie 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 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

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 die die werd bereikt bij volwassenen die PREZISTA/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen (zie rubriek 4.2). Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstellingen aan darunavir bij pediatrie patiënten met leeftijden van 3 tot < 18 jaar de blootstellingen aan darunavir zoals waargenomen in de klinische studies. Dit maakte het

mogelijk doseringsschema's met eenmaaldaagse inname van PREZISTA/ritonavir op basis van het lichaamsgewicht vast te stellen voor pediatrische 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

De farmacokinetiek van darunavir 800 mg samen toegediend met cobicistat 150 mg bij pediatrische patiënten is in studie GS-US-216-0128 onderzocht bij 7 adolescenten van 12 tot minder dan 18 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. De geometrisch gemiddelde blootstellingen (AUC<sub>tau</sub>) bij adolescenten waren vergelijkbaar voor darunavir en met 19% toegenomen voor cobicistat in vergelijking met de blootstellingen bij volwassenen die darunavir 800 mg tegelijk kregen toegediend met cobicistat 150 mg in studie GS-US-216-0130. Het waargenomen verschil voor cobicistat werd niet als klinisch relevant beschouwd.

	Volwassenen in studie GS-US-216-0130, week 24 (Referentie) <sup>a</sup> Gemiddelde (% CV)	Adolescenten in studie GS-US-216-0128, dag 10 (Test) <sup>b</sup> Gemiddelde (% CV)	Ratio van geometrisch "least-square" gemiddelde (90%-BI) (Test/Referentie)
N	60 <sup>c</sup>	7	
DRV PK-parameter			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81.646 (32,2)	80.877 (29,5)	1,00 (0,79-1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK-parameter			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Week 24 intensieve PK gegevens van proefpersonen die DRV 800 mg + COBI 150 mg kregen.

<sup>b</sup> Dag 10 intensieve PK gegevens van proefpersonen die DRV 800 mg + COBI 150 mg kregen.

<sup>c</sup> N=59 voor AUC<sub>tau</sub> en C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> Concentratie bij pre-dosis (0 uur) werd gebruikt als surrogaat voor de concentratie bij 24 uur om AUC<sub>tau</sub> en C<sub>tau</sub> in studie GS-US-216-0128 te schatten.

<sup>e</sup> N=57 en N=5 voor geometrisch "least-square" gemiddelde van C<sub>tau</sub> in respectievelijk studie GS-US-216-0130 en studie GS-US-216-0128.

### *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  $\geq 65$ ) (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  $^{14}\text{C}$ -darunavir met ritonavir toonden aan dat ongeveer 7,7% van de toegediende dosis 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) <sup>a</sup>	Derde zwangerschaps-trimester (n=12)	Postpartum (6-12 weeks) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216
<sup>a</sup> n=11 for AUC <sub>12h</sub>			
<b>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</b>			
Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddeld ± SD)	Tweede zwangerschaps-trimester (n=17)	Derde zwangerschaps-trimester (n=15)	Postpartum (6-12 weeks) (n=16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> en C<sub>min</sub> van totaal darunavir respectievelijk 28%, 24% en 17% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> en C<sub>min</sub> van totaal darunavir respectievelijk 19% en 17% lager en 2% hoger dan postpartum.

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

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir. Bij vrouwen die tijdens het tweede trimester van de zwangerschap darunavir/cobicistat kregen, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de totale C <sub>max</sub> , AUC <sub>24h</sub> en C <sub>min</sub> van de darunavir respectievelijk 49%, 56% en 92% lager in vergelijking met postpartum; tijdens het derde trimester van de zwangerschap waren de totale darunavir C <sub>max</sub> -, AUC <sub>24h</sub> - en C <sub>min</sub> -waarden respectievelijk 37%, 50% en 89% lager in vergelijking met postpartum. De ongebonden fractie was ook aanzienlijk verminderd, inclusief ongeveer 90% reducties van C <sub>min</sub> -niveaus. De belangrijkste oorzaak van deze lage blootstelling is een aanzienlijke afname van blootstelling aan cobicistat als gevolg van met zwangerschap geassocieerde enzyminductie (zie hieronder).			
<b>Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime, tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, het derde trimester van de zwangerschap en postpartum</b>			
Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddeld ± SD)	Tweede zwangerschaps-trimester (n=7)	Derde zwangerschaps-trimester (n=6)	Postpartum (6 12 weeks) (n=6)

C <sub>max</sub> , ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
AUC <sub>24h</sub> , ng.h/mL	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
C <sub>min</sub> , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

De blootstelling aan cobicistat was lager tijdens de zwangerschap, wat mogelijk leidde tot een suboptimale boosting van darunavir. Tijdens het tweede trimester van de zwangerschap waren cobicistat C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> en C<sub>min</sub> respectievelijk 50%, 63% en 83% lager in vergelijking met postpartum. Tijdens het derde trimester van de zwangerschap waren cobicistat C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> en C<sub>min</sub> respectievelijk 27%, 49% en 83% 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 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 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 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 doses van 150, 450 en 1.000 mg/kg toegediend en aan ratten doses 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 (nefrose) 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 (E460)

Crospovidon (type A) (E1202)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)  
Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletomhulling:

**Darunavir Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten**

Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talk (E553b)  
Zonnegeel FCF (E110)

**Darunavir Sandoz 800 mg, filmomhulde tabletten**

Poly(vinylalcohol) (E1203)  
Titaniumdioxide (E171)  
Macrogol (3350) (E1521)  
Talk (E553b)  
Rood ijzeroxide (E172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

Voor blisterverpakking: 2 jaar  
Voor fles: 30 maanden

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bliester:

Bewaren beneden 30 °C.

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:

400 mg filmomhulde tabletten:

Fles: 60, 120 (2x60) filmomhulde tabletten

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

Eenheidsblisterverpakkingen 400 mg: 60x1 filmomhulde tabletten

800 mg filmomhulde tabletten:

30, 60 (2x30), 90 (3x30), 120 (4x30), 240 (8x30) filmomhulde tabletten

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

Eenheidsblisterverpakkingen 800 mg: 30x1 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 118527 Darunavir Sandoz 400 mg, filmomhulde tabletten

RVG 118530 Darunavir Sandoz 800 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 de laatste verlening: 15 februari 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024