

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Teva 800 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darunavir Teva bevat 800 mg darunavir per filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Rode, ovale filmomhulde tablet, met aan de ene kant een breukstreep en bedrukt met "800" aan de andere kant met afmetingen van ongeveer 21mm x 10 mm.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

- antiretroviraal (ART)-naïef zijn (zie rubriek 4.2);
- ART-voorbehandeld zijn en die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's) hebben en die in het plasma een hoeveelheid hiv-1-RNA van < 100.000 kopieën/ml hebben en $\geq 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l. Bij de beslissing een behandeling met Darunavir Teva in te stellen bij dergelijke ART-voorbehandelde patiënten dient het gebruik van Darunavir Teva te worden geleid door onderzoek van het genotype (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

De therapie moet worden ingesteld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hiv-infecties. Nadat de behandeling met Darunavir Teva 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. Voor darunavir kunnen daarom verschillende contra-indicaties en aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt *geboost* met ritonavir (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Dosering

Darunavir Teva moet altijd oraal worden toegediend met een lage dosis ritonavir als versterker van de farmacokinetiek en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir - al naar gelang wat van toepassing is - moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met Darunavir Teva wordt ingesteld.

Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen toepasselijker zijn voor pediatrische patiënten of patiënten die niet in staat zijn darunavir tabletten door te slikken.

ART-naïeve volwassen patiënten

Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags ingenomen met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel. Darunavir Teva 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen.

ART-voorbehandelde volwassen patiënten

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- voor ART-voorbehandelde volwassenen 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 ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt. Darunavir Teva 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen
- bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op het hiv-1-genotype niet beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema 600 mg tweemaal daags, in te nemen met ritonavir 100 mg tweemaal daags en met voedsel. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor de andere sterktes van Darunavir tabletten.

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

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

Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir eenmaal daags met voedsel.

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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 3

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 worden gebruikt van 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel. Darunavir Teva 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen
- bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op het hiv-1-genotype niet beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken voor de andere sterktes van darunavir tabletten.

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

Advies over gemiste doses

Als het vergeten van een eenmaal daagse dosering Darunavir Teva en/of ritonavir wordt opgemerkt binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis Darunavir Teva met ritonavir zo snel mogelijk met voedsel innemen. Als de vergeten dosis later dan 12 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet 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 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 Teva met ritonavir met voedsel te worden ingenomen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, hoeft de patiënt geen nieuwe dosis Darunavir Teva met ritonavir in te nemen tot het volgende normaal geplande tijdstip van inname.

Speciale populaties

Oudere personen

Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en derhalve dient darunavir bij deze leeftijdsgroep met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 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 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 niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Er is geen dosisaanpassing vereist voor darunavir/ritonavir bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Darunavir Teva 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 Teva 800 mg tabletten zijn niet geschikt voor deze patiëntengroep. Andere formuleringen zijn beschikbaar, zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor andere sterktes van darunavir tabletten.

Zwangerschap en postpartum

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

Wijze van toediening

Patiënten dienen de instructie te krijgen darunavir in te nemen met een lage dosis ritonavir binnen 30 minuten na een maaltijd. Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 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 met een van de volgende geneesmiddelen vanwege de verwachte daling in plasmaconcentraties van darunavir, ritonavir en het mogelijke verlies van therapeutisch effect (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Het volgende geldt voor darunavir *geboost* met ritonavir:

- 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 en ritonavir verlagen, hetgeen zou kunnen leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Darunavir *geboost* met ritonavir 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 geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 5

voorvallen, gecontra-indiceerd (dit geldt voor darunavir *geboost* met ofwel ritonavir). Deze werkzame stoffen zijn onder andere:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Darunavir moet altijd oraal worden gegeven 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 ritonavir - al naar gelang wat van toepassing is - moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met darunavir 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 ritonavir te veranderen.

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

ART-voorbehandelde patiënten - eenmaaldaagse dosering

Darunavir gebruikt in combinatie met een lage dosis ritonavir eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten mag niet worden gebruikt bij patiënten met een of meer met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA kopieën per ml of $< 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2). Combinaties met andere *optimised background regimens* (OBR's) dan \geq

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

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

Zwangerschap

Darunavir/ritonavir mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Men dient voorzichtig te zijn bij zwangere vrouwen met gelijktijdige medicatie die de blootstelling aan darunavir verder kan verlagen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Oudere personen

Aangezien slechts beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van darunavir bij patiënten van 65 jaar of ouder, is voorzichtigheid geboden bij de toediening van darunavir aan oudere patiënten, vanwege de hogere frequentie van verminderde leverfunctie en van concomitante aandoeningen of andere therapieën (zie rubrieken 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 (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en stevens-johnsonsyndroom zijn zelden (< 0,1%) gemeld, en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met darunavir dient onmiddellijk te worden gestopt als zich klachten of symptomen van ernstige huidreacties ontwikkelen. Dat zijn onder andere ernstige huiduitslag of huiduitslag gepaard 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 dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende allergie voor sulfonamide.

Levertoxiciteit

Geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis (bijv. acute hepatitis, cytolytische hepatitis) is met darunavir gemeld. 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 reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis B of C, hebben een verhoogd risico op leverfunctieafwijkingen, met ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen in de lever. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C dient men de productinformatie te raadplegen van deze geneesmiddelen.

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Alvorens behandeling met darunavir, gebruikt in combinatie met een lage dosis ritonavir, te starten dient geschikt laboratoriumonderzoek te worden uitgevoerd en patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. Verhoogde controle van ASAT/ALAT dient overwogen te worden bij patiënten met onderliggende chronische hepatitis, cirrose, of bij patiënten die al voor de behandeling verhoogde waarden van transaminasen hebben, in het bijzonder tijdens de eerste maanden van de behandeling met darunavir, gebruikt in combinatie met een lage dosis ritonavir.

Indien er bij patiënten die darunavir in combinatie met een lage dosis ritonavir gebruiken tekenen zijn van nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis (o.a. klinisch significante 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 gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Door een toename van de plasmaconcentraties van ongebonden darunavir dient darunavir bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 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 bij deze patiënten geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen vereist (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Patiënten met hemofilie

Er zijn meldingen geweest van toegenomen bloedingen, inclusief spontane huidhematomen en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die werden behandeld met PI's. Aan sommige patiënten werd additioneel factor VIII toegediend. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met PI's 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 brengen van de ziekte en 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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 8

wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar 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 (c-ART). Patiënten moet geadviseerd worden medisch advies te vragen in geval van gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of bewegingsproblemen.

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

Bij hiv-geïnficeerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen ontstaan. Dit kan ernstige klinische aandoeningen of een verergering van de symptomen veroorzaken. Zulke reacties werden meestal waargenomen binnen de eerste weken of maanden na het instellen van de antiretrovirale combinatietherapie. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie veroorzaakt 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 samen toegediend met een lage dosis ritonavir reactivering van herpes simplex en herpes zoster waargenomen.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) 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 bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

Interacties met geneesmiddelen

Er zijn diverse interactiestudies uitgevoerd met darunavir in doseringen die lager zijn dan de aanbevolen dosis. De effecten op de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen derhalve onderschat worden en klinische opvolging van de veiligheid kan daarom geïndiceerd zijn. Voor de volledige informatie over interacties met andere geneesmiddelen: zie rubriek 4.5.

Farmacokinetische versterker en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Efavirenz in combinatie met *geboost* darunavir 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 de andere sterktes van darunavir tabletten (zie rubriek 4.5).

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 rubrieken 4.3 en 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Het interactieprofiel van darunavir kan verschillen, afhankelijk van of ritonavir als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. De aanbevelingen gegeven voor gelijktijdig gebruik van darunavir en andere geneesmiddelen kunnen daarom verschillend zijn, afhankelijk van of darunavir wordt *geboost* met ritonavir (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Voorzichtigheid is tijdens de beginperiode van de behandeling ook geboden indien overgeschakeld wordt van ritonavir 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. Van geneesmiddelen die activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en van ritonavir verhogen, hetgeen 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 rubrieken 4.3 en 4.4). Stoffen die CYP3A induceren en die gecontra-indiceerd zijn, zijn bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid en lopinavir.

Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met andere geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan de klaring van darunavir en ritonavir verminderen. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir. Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmende stoffen wordt niet aanbevolen en voorzichtigheid is geboden. Deze interacties staan in de tabel hieronder beschreven (bijv. indinavir, azol-antimycotica zoals clotrimazol).

Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir *geboost 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 samen toegediend met een lage dosis ritonavir mag niet worden gecombineerd met geneesmiddelen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde systemische blootstelling in verband gebracht wordt met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen (nauwe therapeutische index) (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van *geboost* 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 één enkele 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 rubrieken 4.4 en 5.2).

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de cytochromen CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, toonde een toegenomen activiteit aan van CYP2C9 en CYP2C19 en een inhibitie van de activiteit van CYP2D6, in aanwezigheid van

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 10

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 aanleiding geven tot een toename van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Dit kan een toename of een langere duur van zowel hun therapeutische effecten als bijwerkingen tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (zoals warfarine) en CYP2C19 (zoals methadon) kan aanleiding geven 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* werd onderzocht, kan gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C8 (zoals paclitaxel, rosiglitazon, repaglinide) aanleiding geven 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 verbindingen (bijv. dabigatranetexilaat, digoxine, statines en bosentan; zie de interactietabel hieronder).

Interactietabel

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Verschillende interactiestudies (in de tabel hieronder aangegeven met #) zijn uitgevoerd bij 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 opvolging van de veiligheid kan aangewezen zijn.

Het interactieprofiel van darunavir hangt af van of ritonavir als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. Voor darunavir kunnen daarom verschillende aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt *geboost* met ritonavir.

De onderstaande tabel geeft de interacties weer tussen darunavir/ritonavir en antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen. De richting van de pijlen van de afzonderlijke farmacokinetische parameters is gebaseerd op het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de verhouding tussen de geometrische gemiddelden, zijnde tussen (\leftrightarrow), onder (\downarrow) of boven (\uparrow) de waarden tussen 80% en 125% ('ND': 'not determined' = niet vastgesteld).

In de onderstaande tabel is de specifieke farmacokinetische versterker gespecificeerd als de aanbevelingen verschillen. Als de aanbevelingen voor darunavir hetzelfde zijn bij gelijktijdige toediening met een lage dosis ritonavir, wordt de term '*geboost darunavir*' 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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

voor informatie over de metabole route, interactiemechanismen, potentiële risico's en specifieke acties die genomen moeten worden bij gelijktijdige toediening.

INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Voorbeelden van geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV		
Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens	Geboost darunavir 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. Geboost darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir
Hiv nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's)		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Geboost darunavir en didanosine, kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; derhalve moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na geboost darunavir, dat met voedsel wordt gegeven
Tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir C _{min} ↑ 24% # darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op transport van MDR-1 in de niertubuli)	Opvolging van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als geboost darunavir gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

		voor dosisaanpassing van tenofoviridisoproxil
Emtricitabine/tenofoviralfenamide	tenofoviralfenamide ↔ tenofovir ↑	De aanbevolen dosis van emtricitabine/tenofoviralfenamide is 200/10 mg eenmaal daags als het wordt gebruikt met <i>geboost</i> darunavir
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 voor deze geneesmiddelen in combinatie met <i>geboost</i> darunavir	<i>Geboost</i> darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van emtricitabine of lamivudine
Hiv niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz door remming van CYP3A) (↓ darunavir door inductie van CYP3A)	Klinische opvolging van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan efavirenz, kan aangewezen zijn als darunavir samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met efavirenz Efavirenz, in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C _{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir /ritonavir, dient het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4)

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Etravirine 100 mg tweemaal daags	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C _{min} ↓ 49% etravirine C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine <u>200 mg tweemaal daags</u>
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C _{min} ↑ 47% nevirapine C _{max} ↑ 18% # darunavir: de concentraties kwamen overeen met eerdere gegevens (↑ nevirapine door remming van CYP3A)	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met nevirapine
Rilpivirine 150 mg eenmaal daags	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C _{min} ↑ 178% rilpivirine C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	<i>Geboost</i> darunavir en rilpivirine kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt
<i>HIV Proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir†</i>		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ 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	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

	‡ gebaseerd op niet-dosisgenormaliseerde waarden	
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg tweemaal daags	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% De concentraties van darunavir/ritonavir kwamen overeen met eerdere gegevens	De dosis van maraviroc dient 150 mg tweemaal daags te zijn als het tegelijk wordt toegediend met <i>geboost</i> darunavir
α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat darunavir de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
ANESTHETICA		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door <i>geboost</i> darunavir	Door gelijktijdig gebruik met <i>geboost</i> darunavir kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie
ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA		
Disopyramide Flecaïnide Lidocaïne (systemisch) Mexiletine Propafenon Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt (remming van CYP3A en/of CYP2D6)	Voorzichtigheid is vereist en opvolging van de therapeutische concentratie, indien mogelijk, wordt aanbevolen voor deze anti-aritmica, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met <i>geboost</i> darunavir. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en amiodaron, bepidil, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

<p>Digoxine 0,4 mg enkelvoudige dosis</p>	<p>digoxine AUC ↑ 61% digoxine C_{min} ND digoxine C_{max} ↑ 29% (↑ digoxine door vermoedelijke remming van P-gp)</p>	<p>Gezien de nauwe therapeutische index van digoxine, wordt aanbevolen aan patiënten die worden behandeld met <i>geboost</i> darunavir, 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</p>
ANTIBIOTICUM		
<p>Clarithromycine 500 mg tweemaal daags</p>	<p>claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine C_{min} ↑ 174% claritromycine C_{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C_{min} ↑ 1% # darunavir C_{max} ↓ 17% Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met darunavir /ritonavir. (↑ claritromycine door remming van CYP3A en mogelijk van P-gp)</p>	<p>Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met <i>geboost</i> darunavir</p> <p>Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine voor de aanbevolen dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie</p>
ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA		
<p>Apixaban Rivaroxaban</p>	<p>Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen (remming van CYP3A en/of P-gp)</p>	<p>Het gebruik van <i>geboost</i> darunavir 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</p>
<p>Dabigatranetexilaat Edoxaban</p>	<p>dabigatranetexilaat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22%</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/ritonavir</p>
<p>Ticagrelor</p>	<p>Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met</p>	<p>Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

Clopidogrel	<p>ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne)</p> <p>Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met <i>geboost</i> darunavir zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen</p>	<p>Gelijktijdige toediening van clopidogrel met <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere anti-aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen</p>
Warfarine	<p>Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden wanneer gecombineerd met <i>geboost</i> darunavir</p>	<p>Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren bij de combinatie van warfarine met <i>geboost</i> darunavir</p>
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital Fenytoïne	<p>Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en zijn farmacokinetische versterker verlagen (inductie van de CYP450-enzymen)</p>	<p>Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen</p>
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	<p>carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C_{min} ↑ 54% carbamazepine C_{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor darunavir/ritonavir. Als het noodzakelijk is om darunavir/ritonavir te combineren met carbamazepine, moeten de patiënten gevolgd worden op mogelijke carbamazepine-gerelateerde bijwerkingen. De carbamazepineconcentraties moeten gecontroleerd worden en de dosis moet getitreerd worden op een adequate respons. Op basis van de bevindingen kan een verlaging van de carbamazepinedosis met 25% tot 50% nodig zijn bij aanwezigheid van darunavir/ritonavir</p>
Clonazepam	<p>Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen (remming van CYP3A)</p>	<p>Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig wordt toegediend met clonazepam</p>
ANTIDEPRESSIVA		

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

Paroxetine 20 mg eenmaal daags	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C _{min} ↓ 37% paroxetine C _{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Als antidepressiva gecombineerd worden met <i>geboost</i> darunavir 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 <i>geboost</i> darunavir gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum
Sertraline 50 mg eenmaal daags	sertraline AUC ↓ 49% sertraline C _{min} ↓ 49% sertraline C _{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6% # darunavir C _{max} ↔	
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon	Gelijktijdig gebruik van <i>geboost</i> darunavir en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn
ANTIDIABETICA		
Metformine	Niet onderzocht	(niet van toepassing voor darunavir samen toegediend met ritonavir)
ANTI-EMETICA		
Domperidon	Niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van domperidon met <i>geboost</i> darunavir is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van CYP450-enzymen)	Voriconazol mag niet in combinatie met <i>geboost</i> darunavir worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Niet onderzocht. <i>Geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van antimycotica verhogen en posaconazol, isavuconazol, itraconazol of fluconazol kunnen de darunavirconcentraties verhogen (remming van CYP3A en/of P-gp)	Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen. Wanneer gelijktijdige toediening vereist is, mag de dagelijkse dosis itraconazol niet hoger liggen dan 200 mg
Clotrimazol	Niet onderzocht. Gelijktijdig systemisch gebruik van clotrimazol en <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties	

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

	van darunavir en/of clotrimazol verhogen. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek)	
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik van colchicine en <i>geboost</i> darunavir 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 <i>geboost</i> darunavir wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is colchicine met <i>geboost</i> darunavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48, en 60 uur	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinine AUC ↓ 18% dihydroartemisinine C _{min} ↔ dihydroartemisinine C _{max} ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine C _{min} ↑ 126% lumefantrine C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	De combinatie van <i>geboost</i> darunavir met artemether/lumefantrine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen; echter door de verhoging in blootstelling aan lumefantrine, moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegepast
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

<p>Rifampicine Rifapentine</p>	<p>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>	<p>Gelijktijdig gebruik van rifapentine met <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen</p> <p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met <i>geboost</i> darunavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)</p>
<p>Rifabutine 150 mg om de andere dag</p>	<p>rifabutine AUC** ↑ 55% rifabutine C_{min}** ↑ ND rifabutine C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-O-desacetylmetaboliet)</p> <p>De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien tussen behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en bij behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ca. tienvoudige verhoging in de dagelijkse blootstelling aan de actieve metaboliet 25-O-desacetyl-rifabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-O-desacetylmetaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de C_{max} een vergelijkbare waarde hield. Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken</p> <p>(Rifabutine is een inductor en substraat van CYP3A). Een verhoging van de</p>	<p>Een vermindering van de rifabutinedosering 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 is vereist bij patiënten die de combinatie met darunavir, samen toegediend met ritonavir, ontvangen. Bij veiligheidsproblemen dient een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het volgen van de rifabutineconcentraties te worden overwogen.</p> <p>De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie, moeten in acht worden genomen. Op basis van het veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir, is de verhoging van de blootstelling aan darunavir in aanwezigheid van rifabutine geen reden voor een dosisaanpassing van darunavir/ritonavir. Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze doseringsverlaging van 75% ook</p>

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

	systemische blootstelling aan darunavir werd waargenomen wanneer darunavir, samen toegediend met 100 mg ritonavir, werd toegediend samen met rifabutine (150 mg om de andere dag)	voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag
CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt (remming van CYP3A)	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met <i>geboost</i> darunavir, wat mogelijk kan leiden tot toename van ongewenste voorvallen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard gaan. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica wordt gecombineerd met <i>geboost</i> darunavir
Everolimus Irinotecan		Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden (zie rubriek 4.3)
Perfenazine Risperidon Thioridazine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp)	Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met <i>geboost</i> darunavir
Lurasidon Pimozide Sertindol		Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
β-BLOKKERS		

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze β -blokkers verhoogt (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig wordt toegediend met β -blokkers. Een lagere dosis van de β -blokker dient te worden overwogen
CALCIUMKANAALBLOKKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Niet onderzocht. <i>Geboost</i> darunavir kan naar verwachting de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhogen (remming van CYP3A en/of CYP2D6)	Klinische opvolging van de therapeutische werking en bijwerkingen wordt aanbevolen, als deze geneesmiddelen in combinatie met <i>geboost</i> darunavir worden toegediend
CORTICOSTEROÏDEN		
Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	<p>Fluticason: in een klinisch onderzoek waarin gedurende 7 dagen aan gezonde proefpersonen capsules met ritonavir 100 mg tweemaal daags tegelijk werden toegediend met 50 μg intranasaal fluticasonpropionaat (viermaal daags), stegen de plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat significant, terwijl de intrinsieke cortisolspiegels daalden met ongeveer 86% (90%-betrouwbaarheidsinterval 82-89%). Sterkere effecten zijn te verwachten bij inhalatie van fluticason. Systemische effecten van corticosteroïden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ritonavir en fluticason toegediend via inhalatie of intranasaal. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de plasmaconcentraties van ritonavir zijn niet bekend</p> <p>Andere corticosteroïden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig <i>geboost</i> darunavir wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van <i>geboost</i> darunavir en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder Cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie</p> <p>Gelijktijdige toediening met, door CYP3A gemetaboliseerde, corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten</p> <p>Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijv. beclometason moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik</p>
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Dexamethason kan de plasmaconcentraties van darunavir verlagen (inductie van CYP3A)	Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

		gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met <i>geboost</i> darunavir
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterkers verlaagt (inductie van CYP3A)	Indien gelijktijdig toegediend met darunavir en een lage dosis ritonavir dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	<i>Geboost</i> darunavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen (remming van CYP3A en OATP1B)	Gelijktijdig gebruik van <i>geboost</i> darunavir en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan <i>geboost</i> darunavir de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	Het wordt niet aanbevolen <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir
KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niet onderzocht. Naar verwachting worden de plasmaconcentraties van darunavir of zijn farmacokinetische versterkers door sint-janskruid verlaagd (inductie van CYP450)	<i>Geboost</i> darunavir mag niet gelijktijdig worden gebruikt met producten die sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt reeds sint-janskruid inneemt, moet het sint-janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de virusconcentratie worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook blootstelling aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met <i>geboost</i> darunavir (remming van CYP3A)	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rhabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van <i>geboost</i> darunavir met lovastatine en simvastatine, is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↑ 3-4-voudig atorvastatine C _{min} ↑ ≈5,5-10-voudig atorvastatine C _{max} ↑ ≈2-voudig # darunavir/ritonavir	Als combinatie van atorvastatine en <i>geboost</i> darunavir gewenst is, wordt aanbevolen te beginnen met een dosis atorvastatine van 10 mg eenmaal daags. De dosis atorvastatine kan geleidelijk worden verhoogd op basis van de klinische respons
Pravastatine 40 mg enkelvoudige dosis	pravastatine AUC ↑ 81% [†] pravastatine C _{min} ND pravastatine C _{max} ↑ 63% [†] bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen	Als combinatie van pravastatine met <i>geboost</i> darunavir 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 opvolging van de veiligheid
Rosuvastatine 10 mg eenmaal daags	rosuvastatine AUC ↑ 48% rosuvastatine C _{max} ↑ 144% gebaseerd op gepubliceerde gegevens met darunavir/ritonavir	Als combinatie van rosuvastatine met <i>geboost</i> darunavir 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 opvolging van de veiligheid
ANDERE ANTILIPAEMICA		
Lomitapide	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat <i>geboost</i> darunavir de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	<i>Geboost</i> darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met H ₂ -receptorantagonisten
IMMUNOSUPPRESSIVA		

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal verhoogd zijn bij combinatie met <i>geboost</i> darunavir (remming van CYP3A)	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden Gelijktijdig gebruik van everolimus en <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		
Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpities en sinustachycardie
NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C _{min} ↓ 15% R(-) methadon C _{max} ↓ 24%	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met <i>geboost</i> darunavir gestart wordt. Doseringsaanpassing van methadon kan echter nodig zijn bij een langere tijdsperiode van gelijktijdige toediening. Klinische opvolging is dus aan te raden, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn om de onderhoudstherapie aan te passen
Buprenorfine/naloxon 8/2 mg–16/4 mg eenmaal daags	buprenorfine AUC ↓ 11% buprenorfine C _{min} ↔ buprenorfine C _{max} ↓ 8% norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine C _{min} ↑ 71% norbuprenorfine C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} ND naloxon C _{max} ↔	De klinische relevantie van de verhoging van de farmacokinetische parameters van norbuprenorfine is niet vastgesteld. Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het gelijktijdig wordt toegediend met <i>geboost</i> darunavir, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Op basis van theoretische overwegingen kan <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en deze analgetica

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN

<p>Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags</p>	<p>ethinylestradiol AUC ↓ 44%^β ethinylestradiol C_{min} ↓ 62%^β ethinylestradiol C_{max} ↓ 32%^β norethindron AUC ↓ 14%^β norethindron C_{min} ↓ 30%^β norethindron C_{max} ↔ ^β met darunavir/ritonavir</p>	<p>Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met <i>geboost</i> darunavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletie therapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort</p>
---	---	---

OPIOÏDE ANTAGONISTEN

<p>Naloxegol</p>	<p>Niet onderzocht</p>	<p>Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en naloxegol is gecontra-indiceerd</p>
------------------	------------------------	---

FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS

<p>Voor de behandeling van erectiestoornissen Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>In een interactiestudie[#] werd een vergelijkbare systemische blootstelling aan sildenafil waargenomen bij enkelvoudige inname van 100 mg sildenafil alleen en enkelvoudige inname van 25 mg sildenafil toegediend in combinatie met darunavir en een lage dosis ritonavir</p>	<p>De combinatie van avanafil en <i>geboost</i> darunavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met <i>geboost</i> darunavir is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is <i>geboost</i> darunavir 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>
--	--	---

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

<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 <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen (remming van CYP3A)</p>	<p>Een veilige en effectieve dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met <i>geboost</i> darunavir is niet vastgesteld. Er is een verhoogde mogelijkheid van bijwerkingen geassocieerd met sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope). Daarom is gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir 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 <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen</p>
<p>PROTONPOMPREMERS</p>		
<p>Omeprazol 20 mg eenmaal daags</p>	<p># darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔</p>	<p><i>Geboost</i> darunavir kan zonder dosisaanpassing gelijktijdig worden gebruikt in combinatie met protonpompremers</p>
<p>SEDATIVA/HYPNOTICA</p>		
<p>Buspiron Clorzepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteraal) Zolpidem</p>	<p>Niet onderzocht. Sedativa/hypnotica worden uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdige gebruik met <i>geboost</i> darunavir kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de concentratie van deze geneesmiddelen</p> <p>Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met <i>geboost</i> darunavir kan dit een sterke verhoging veroorzaken van de concentratie van deze benzodiazepine. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijk 3- tot 4-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van midazolam</p>	<p>Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica dient te worden overwogen</p> <p>Als parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met <i>geboost</i> darunavir, dient dat plaats te vinden op een intensive-careafdeling of in een vergelijkbare setting waarin strikte klinische controle en gepaste medische behandeling in geval van een ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie verzekerd zijn. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend</p>

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

Midazolam (oraal) Triazolam		<i>Geboost</i> darunavir met triazolam of oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
BEHANDELING VOOR VOORTIJDIGE EJACULATIE		
Dapoxetine	Niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met dapoxetine is gecontra-indiceerd
UROLOGISCHE MIDDELEN		
Fesoterodine Solifenacine	Niet onderzocht	Met voorzichtigheid gebruiken. Volg bijwerkingen van fesoterodine of solifenacine op, dosisverlaging van fesoterodine of solifenacine kan nodig zijn

Studies zijn uitgevoerd met doseringen die lager liggen dan de aanbevolen doses van darunavir of met een ander doseringsschema (zie rubriek 4.2 Dosering).

† De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van darunavir met 100 mg ritonavir en een andere HIV PI (bijv. (fos)amprenavir en tipranavir) zijn bij hiv-patiënten niet vastgesteld. Volgens de huidige behandelrichtlijnen wordt een therapie met twee proteaseremmers in het algemeen niet aangeraden.

‡ Studie werd 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 de uitkomst van een zwangerschap met darunavir bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

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

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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 29

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma (met 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 duur van de totale behandeling was 95,3 weken. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies werden gemeld en die spontaan werden gemeld, zijn diarree, misselijkheid, huiduitslag, hoofdpijn en braken. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn acuut nierfalen, myocardinfarct, immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom, 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 misselijkheid, hetgeen bij therapienaïeve personen vaker werd waargenomen. Dit betrof voornamelijk misselijkheid met milde intensiteit. In de analyse na 192 weken van de therapienaïeve personen die gedurende gemiddeld 162,5 weken werden behandeld met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags, werden geen nieuwe bevindingen vastgesteld op het gebied van de veiligheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentie categorie	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 30

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 serum-thyroid-stimulerend hormoon
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
soms	jicht, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsafname, gewichtstoename, hyperglykemie, insulineresistentie, verlaagd <i>high-density</i> lipoproteïne (HDL), verhoogde 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, hypo-esthesie, dysgeusie, aandachtsstoornis, verminderd geheugen, somnolentie
zelden	syncope, convulsie, ageusie, slaapfaseritme stoornis
<i>Oogaandoeningen</i>	
soms	hyperemie van de conjunctiva, droog oog
zelden	visuele stoornis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
soms	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op elektrocardiogram, tachycardie
zelden	acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, hartkloppingen

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 31

<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms	hypertensie, blozen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
soms	dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
zelden	rinorroe
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree
vaak	braken, misselijkheid, buikpijn, gestegen serumamylase, dyspepsie, opgezette buik, flatulentie
soms	pancreatitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, afteuze stomatitis, kokhalzen, droge mond, abdominaal ongemak, obstipatie, toegenomen lipase, oprispingen, orale dysesthesie
zelden	stomatitis, hematemese, cheilitis, droge lip, beslagen tong
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak	gestegen alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, gestegen transaminase, gestegen aspartaataminotransferase, gestegen serumbilirubine, gestegen serum-alkalische fosfatase, gestegen gamma-glutamyltransferase
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
vaak	huiduitslag (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire, erythemateuze en jeukende uitslag), pruritus
soms	angio-oedeem, gegeneraliseerde huiduitslag, 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, gestegen serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 32

soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nycturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring, kristal-nefropathie [§]
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	erectiele disfunctie, gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	asthenie, vermoeidheid
soms	koorts, pijn op de borst, perifeer oedeem, malaise, zich warm voelen, prikkelbaarheid, pijn
zelden	koude rillingen, vreemd gevoel, xerose

[§] 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 geselecteerde bijwerkingen

Huiduitslag

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

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van raltegravir bij voorbehandelde patiënten werd huiduitslag, 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. Huiduitslag door de onderzoeker beoordeeld als geneesmiddelgerelateerd, kwam in vergelijkbare mate voor. Het aantal voor blootstelling gecorrigeerde gevallen van huiduitslag (alle oorzaken) was respectievelijk 10,9, 4,2 en 3,8 per 100 patiëntjaren; voor geneesmiddelgerelateerde huiduitslag was dit respectievelijk 2,4, 1,1 en 2,3 per 100 patiëntjaren. De in klinische studies waargenomen huiduitslag was mild 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 toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Afwijkingen in het bewegingsapparaat

Een toename van creatinefosfokinase (CPK), myalgie, myositis en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse, zijn gemeld bij gebruik van proteaseremmers, vooral in combinatie met NRTI's.

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

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 33

Bij hiv-patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (ARCT) een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of residuele opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) 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-weeken-analyse van veiligheidsgegevens uit drie Fase II-studies. De volgende patiëntenpopulaties werden 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 toegediend samen met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
- 21 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar en met een lichaamsgewicht van 10 kg tot < 20 kg (16 deelnemers van 15 kg tot < 20 kg) die darunavir suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend 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 en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die darunavir tabletten kregen toegediend samen 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 het veiligheidsprofiel waargenomen bij de volwassen populatie.

Andere bijzondere populaties

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

Van de 1.968 voorbehandelde patiënten die darunavir samen toegediend kregen met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), hadden 236 patiënten tevens een hepatitis B- of C-infectie. Patiënten met dergelijke co-infecties hadden zowel bij het begin van het onderzoek als na het starten met de medicatie een grotere kans op verhoogde spiegels van levertransaminase dan patiënten zonder chronische virale hepatitis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 34

De ervaring met acute overdosering bij mensen met darunavir samen toegediend met een lage dosis ritonavir is beperkt. Eenmalige doseringen 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. De behandeling van overdosering met darunavir bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Aangezien darunavir sterk gebonden is aan eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot aanzienlijke 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 klieving 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 monocytan/macrofagen met mediane EC_{50} -waarden van 1,2 tot 8,5 nM (0,7 tot 5,0 ng/ml). Darunavir vertoont antivirale activiteit *in vitro* tegen een brede groep van primaire isolaten van hiv-1-groep M (A, B, C, D, E, F, G) en groep O, met EC_{50} -waarden van < 0,1 tot 4,3 nM.

Deze EC_{50} -waarden liggen ver onder de 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiebereik van 87 micromolair tot > 100 micromolair.

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.

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 35

De gegevens uit klinische studies bij ART-voorbehandelde patiënten (de *TITAN*-studie en de gecombineerde analyse van de *POWER* 1, 2 en 3 en de *DUET* 1 en 2 studies) lieten zien dat de virologische respons op darunavir gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir was afgenomen 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 zich tijdens de behandeling ontwikkelden.

Een verhoging van de 'fold change'(FC) in EC₅₀ van darunavir bij *baseline* ging gepaard met een verlaging van de virologische respons. Een lage en hoge 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 zijn waargenomen bij ART-naïeve patiënten die voor de eerste keer met darunavir zijn 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 bij gevallen van virologisch falen bij eindpunt in de studies *ARTEMIS*, *ODIN* en *TITAN*.

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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 36

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

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

^bIAS-USA-lijsten

Kruisresistentie

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

Bij de 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.

Volwassen patiënten

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

Het bewijs voor werkzaamheid van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags is gebaseerd op de analyses van de gegevens van 192 weken van de gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label Fase III-studie ARTEMIS bij met hiv-1 geïnficeerde patiënten die nooit eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen, waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags wordt vergeleken met lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (gegeven in een tweemaal daags of een eenmaal daags schema). Beide armen gebruikten een vastgesteld background-regime dat bestaat uit tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags en emtricitabine 200 mg eenmaal daags.

De tabel hieronder toont de gegevens over de werkzaamheid van de analyse van week 48 en week 96 uit de ARTEMIS-studie:

ARTEMIS						
	Week 48 ^a			Week 96 ^b		
Resultaten	Darunavir /ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandelverschil (95%-BI van het verschil)	Darunavir /ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandelverschil (95%-BI van het verschil)
hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml ^c Alle patiënten	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 37

Met < 100.000 hiv-RNA bij <i>baseline</i>	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Met ≥ 100.000 hiv-RNA bij <i>baseline</i>	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Met < 200 CD4+-cellen bij <i>baseline</i>	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Met ≥ 200 CD4+-cellen bij <i>baseline</i>	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
Mediane verandering t.o.v. <i>baseline</i> in aantal CD4+-cellen (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Gegevens gebaseerd op analyses van week 48

^b Gegevens gebaseerd op analyses van week 96

^c Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

^e Non-completer is registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden worden 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 als de *per-protocol*-populatie, 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 werden 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 gelijktijdig 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, waarbij 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 >1000 hiv-1-RNA-kopieën per ml hadden. De analyse van de werkzaamheid is gebaseerd op 48 weken behandeling (zie de onderstaande tabel). In beide armen werd een *optimised background regimen* (OBR) van ≥ 2 NRTI's gebruikt.

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 38

ODIN			
Resultaten	Darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=296	Verschil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Hiv-1-RNA bij aanvang (kopieën/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Aantal CD4+-cellen bij aanvang (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Hiv-1-stam			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Overig ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Gemiddelde verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. aanvang (x 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

^c Stammen A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF en CRF06_CPX

^d Verschil in gemiddelden

^e Op basis van Last Observation Carried Forward

Na 48 weken bleek de virologische respons, uitgedrukt in 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-populaties.

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 ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën/ml of met <100 x 10⁶ CD4+-cellen/l (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B.

Pediatrie patiënten

ART-naïeve pediatrie 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 pediatrie patiënten van 12 tot jonger dan 18 jaar en met een

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 39

lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. Deze patiënten kregen darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De virologische respons werd gedefinieerd als een daling van de plasma-hiv-1-RNA-*viral load* van ten minste 1,0 log₁₀ ten opzichte van *baseline*.

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

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme.

^b *Non-completers* zijn geregistreerd als *failures*: patiënten die voortijdig zijn gestopt zijn geregistreerd met een verandering gelijk aan 0

Voor additionele resultaten van klinische studies bij ART-voorbehandelde volwassen en pediatrische patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van andere sterktes van darunavir tabletten en 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.

Zwangerschap en postpartum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) in combinatie met een *background*-regime werd 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 op van de moeder naar het kind bij de zuigelingen die waren geboren bij de 31 proefpersonen die tot en met de bevalling op antiretrovirale behandeling bleven. Er waren geen nieuwe klinisch relevante bevindingen op het gebied van veiligheid ten opzichte van het bekende veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir bij hiv-1-geïnficeerde volwassenen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van darunavir, samen toegediend met ritonavir, zijn onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij hiv-1-geïnficeerde patiënten. De blootstelling aan darunavir was bij hiv-1-geïnficeerde patiënten hoger dan bij gezonde proefpersonen. De toegenomen blootstelling aan darunavir bij hiv-1-patiënten, in vergelijking met gezonde proefpersonen, kan verklaard worden door de hogere concentraties van alfa₁-zuur glycoproteïne bij hiv-1-patiënten, wat leidt tot een sterkere binding van darunavir aan alfa₁-zuur glycoproteïne in het plasma, en daardoor tot hogere plasmaconcentraties.

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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 27 maart 2023

Bladzijde : 40

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 in 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 ligt de relatieve biologische beschikbaarheid van darunavir in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir lager dan bij inname met voedsel. Daarom dienen darunavir tabletten ingenomen te worden met ritonavir en met voedsel. Het type voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir.

Distributie

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

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van darunavir alleen $88,1 \pm 59,0$ l (gemiddelde \pm SD). Dit nam toe tot $131 \pm 49,9$ l (gemiddelde \pm SD) in aanwezigheid van 100 mg ritonavir 2x per dag.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 41

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

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

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 12 ART-naïeve pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, liet zien dat darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags leidde tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen. Daarom mag dezelfde eenmaaldaagse 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 pediatrische 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 darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen (zie rubriek 4.2). Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstellingen aan darunavir bij pediatrische 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 darunavir/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

Oudere personen

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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 42

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

Darunavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek met meerdere doseringen met darunavir samen met ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags, werd 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 respectievelijk ongeveer 55% (Child-Pugh klasse A) en 100% (Child-Pugh klasse B) hoger. De klinische betekenis van deze toename is niet bekend. Darunavir moet bij dergelijke patiënten dan ook met voorzichtigheid worden gebruikt. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van darunavir is niet onderzocht (zie rubrieken 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. actief) darunavir waren de farmacokinetische parameters tijdens de zwangerschap echter minder verlaagd ten opzichte van postpartum, als gevolg van een hogere ongebonden fractie van darunavir tijdens de zwangerschap in vergelijking met postpartum.

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum			
Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)	Tweede zwangerschapstrimester (n=12)^a	Derde zwangerschapstrimester (n=12)	Postpartum (6-12 weken) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC _{12u} , ng.u/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C _{min} , ng/ml ^b	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

^a n=11 voor AUC_{12u}

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum			
--	--	--	--

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 43

Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)	Tweede zwangerschapstrimester (n=17)	Derde zwangerschapstrimester (n=15)	Postpartum (6-12 weken) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24u} , ng.u/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C _{min} , ng/ml ^a	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{12u} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 28%, 26% en 26% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{12u} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 18% en 16% lager en 2% hoger dan postpartum.

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{24u} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 33%, 31% en 30% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{24u} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 29%, 32% en 50% lager dan postpartum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken bij dieren met blootstelling tot klinisch werkzame concentraties werden met darunavir alleen 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 er 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 aan rode bloedcellen gerelateerde parameters werd waargenomen, samen met stijgingen in de geactiveerde partiële tromboplastinetijd.

Veranderingen werden 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 werden er geen belangrijke aanwijzingen voor toxiciteit of doelorganen gevonden bij blootstellingen equivalent aan een 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 de blootstellingsconcentraties onder die (AUC - 0,5 maal) bij mensen bij de klinisch aanbevolen dosis. Voor dezelfde doseringen was er bij ratten en konijnen geen teratogeniciteit met darunavir alleen, en bij combinatie met ritonavir ook niet bij muizen.

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 44

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 in het opengaan van de ogen en de oren.

Darunavir in combinatie met ritonavir veroorzaakte een vermindering in het aantal jongen die op de 15^e dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit voor 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 deze bij volwassen ratten. De verhoogde blootstelling was waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk te wijten aan de immaturiteit van de geneesmiddel metaboliserende enzymen in jongere dieren. Er werd 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 deze 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 werd op carcinogeen potentieel beoordeeld door middel van orale toediening per maagsonde aan muizen en ratten gedurende periodes tot 104 weken. Aan muizen werden dagelijkse doseringen van 150, 450 en 1.000 mg/kg toegediend en aan ratten doseringen van 50, 150 en 500 mg/kg. Bij mannelijke en vrouwelijke dieren van beide soorten werden dosisgerelateerde toenames van de incidenties van hepatocellulaire adenomen en carcinen waargenomen. Bij mannelijke ratten werden folliculaire celadenomen 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 doseringen was de systemische blootstelling (op basis van de AUC) aan darunavir tussen 0,4 en 0,7 keer zo hoog (muizen) en tussen 0,7 en 1 keer zo hoog (ratten) ten opzichte van de waarden gezien bij de mens bij de aanbevolen therapeutische doses.

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

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 45

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E 460)
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij (E 551)
Copovidon
Crospovidon (E 1202)
Magnesiumstearaat (E 470b)
Calciumdiwaterstoffosfaat (E 341)

Filmomhulling van de tablet

Poly(vinylalcohol) – gedeeltelijk gehydrolyseerd Macrogol
Talk (E 553b)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Flessen: 2 jaar.
Blisterverpakkingen: 2 jaar.

Stabiliteit tijdens gebruik

HDPE-fles

Het product bleek stabiel te zijn na 30 dagen (30 tabletten/fles) en na 100 dagen (100 tabletten/fles) na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakkingen: Bewaren beneden 30°C.
Flessen: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVC/ACL/PVC-aluminium blisterverpakkingen, PVC/ACL/PVC-aluminium geperforeerde

DARUNAVIR TEVA 800 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 27 maart 2023

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 46

eenheidsblisterverpakkingen, witte HDPE-flessen met een PP-dop die moeilijk te openen is door kinderen en met of zonder droogmiddel.

Darunavir Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 10, 30, 60, 90 of 100 filmomhulde tabletten, in potten à 30, 90 (3x30) of 100 filmomhulde tabletten en in eenheidsblisterverpakkingen à 30x1, 60x1, 90x1 of 100x1 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 119914

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2018

Datum van laatste verlenging: 13 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 t/m 4.6 en 4.8: 24 mei 2023

0323.9v.LD carve-out