

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Vocate 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darunavir Vocate 600 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Darunavir Vocate 600 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale, dubbelbolle, filmomhulde tabletten van ongeveer 17,9 mm lang en 9,0 mm breed, met de opdruk 'V' op de ene kant en '5' op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Darunavir Vocate, 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) (zie rubriek 4.2).

Darunavir Vocate 600 mg tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's op te stellen (zie rubriek 4.2):

- Voor de behandeling van hiv-1-infectie bij antiretroviraal (ART) voorbehandelde volwassen patiënten, inclusief sterk voorbehandelde patiënten;
- Voor de behandeling van hiv-1-infectie bij pediatrische patiënten vanaf 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg.

Bij de beslissing om behandeling met Darunavir Vocate, samen met een lage dosis ritonavir, te starten, zou men zorgvuldig rekening dienen te houden met de eerdere behandelingen van de betreffende patiënt en de resistentieprofielen die met de diverse middelen zijn geassocieerd. Indien beschikbaar, zou het gebruik van Darunavir Vocate geleid dienen te worden door genotypische of fenotypische tests alsmede de medische voorgeschiedenis (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hiv-infecties. Nadat de behandeling met Darunavir Vocate 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.

Dosering

Darunavir Vocate 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 moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met dit geneesmiddel wordt ingesteld.

Darunavir is ook verkrijgbaar in lagere sterktes en als een suspensie voor oraal gebruik voor patiënten die moeite hebben met het slikken van de tabletten.

ART-voorbehandelde volwassen patiënten

Het aanbevolen doseringsschema is 600 mg tweemaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir tweemaal daags met voedsel.

ART-naïeve volwassen patiënten

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

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

De dosering van Darunavir Vocate en ritonavir bij pediatrie patiënten op basis van het lichaamsgewicht is weergegeven in de onderstaande tabel.

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

^a ritonavir drank: 80 mg/ml

* Niet alle aanbevolen doseringen kunnen worden gerealiseerd met Darunavir Vocate. Er moet worden gecontroleerd of er andere producten beschikbaar zijn die andere hoeveelheden darunavir bevatten.

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

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

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

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

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

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

^a ritonavir drank: 80 mg/ml

* Niet alle aanbevolen doseringen kunnen worden gerealiseerd met Darunavir Vocate. Er moet worden gecontroleerd of er andere producten beschikbaar zijn die andere hoeveelheden darunavir bevatten.

Voor ART-voorbehandelde pediatrische patiënten wordt aanbevolen te testen op het hiv-genotype. Wanneer het testen op het hiv-genotype echter niet mogelijk is, wordt bij hiv-proteaseremmer-naïeve patiënten het doseringsschema met eenmaaldaagse inname van darunavir/ritonavir aanbevolen en bij hiv-proteaseremmer-voorbehandelde patiënten het doseringsschema met tweemaaldaagse inname.

Advies over gemiste doses

Als het vergeten van een dosis Darunavir Vocate en/of ritonavir wordt opgemerkt binnen 6 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis Darunavir Vocate met ritonavir zo snel mogelijk met voedsel innemen. Als de vergeten dosis later dan 6 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 15 uur van darunavir in aanwezigheid van ritonavir en het aanbevolen dosisinterval van ongeveer 12 uur.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Darunavir Vocate in deze leeftijdsgroep (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 Vocate niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

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

De dosering van Darunavir Vocate en ritonavir bij pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht is weergegeven in de tabellen hierboven.

Zwangerschap en postpartum

De dosis darunavir/ritonavir hoeft niet te worden aangepast tijdens de zwangerschap en postpartum. 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 Vocate 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).

Gelijktijdig gebruik van rifampicine met darunavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening met het combinatieproduct lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met plantaardige preparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van darunavir met een lage dosis ritonavir en werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende situaties. 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 (bv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- 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)
- Dabigatran, ticagrelor (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

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 toegediend met een lage dosis ritonavir als versterker van de farmacokinetiek 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 dit geneesmiddel wordt ingesteld.

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

Darunavir bindt zich voornamelijk aan α 1-zuur glycoproteïne. Deze eiwitbinding is concentratieafhankelijk, hetgeen verzaadiging 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 cobicistat of met een lage dosis ritonavir eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten mag niet worden gebruikt bij patiënten met een of meer met

darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA kopieën per ml of $< 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2). Combinaties met andere optimised background regimen (OBR's) dan ≥ 2 NRTI's zijn bij deze populatie niet bestudeerd. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

Darunavir 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 echter alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen. 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).

Ouderen

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 stopgezet 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. Het dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een bekende allergie voor sulfonamide.

Hepatotoxiciteit

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.

Alvorens behandeling met darunavir/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/ritonavir.

Indien er bij patiënten die darunavir/ritonavir gebruiken tekenen zijn van nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis (o.a. klinisch relevante verhoging van leverenzymen en/of symptomen zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, geelzucht, donkere urine, gevoeligheid van de lever,

hepatomegalie), dient onderbreking of beëindiging van de behandeling onmiddellijk te worden overwogen.

Patiënten met gelijktijdig aanwezige aandoeningen

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van darunavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige leverstoornissen. Daarom is darunavir 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 enkele patiënten werd aanvullend factor VIII gegeven. 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 wordt verwezen naar de vastgestelde HIV-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen is.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie CART. Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

Bij met HIV geïnfecteerde patiënten die op het moment dat antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jirovecii* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*). Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld 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 immuunreactering 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

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

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

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

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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 plasmaconcentraties in verband gebracht worden met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen (nauwe therapeutische index) (zie rubriek 4.3).

Het globale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was een ongeveer 14-voudige toename van de systemische blootstelling aan darunavir wanneer 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 lage dosis ritonavir als 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/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 en 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 substanties (bijv. dabigatranetexilaat, digoxine, statines en bosentan; zie de interactietabel hieronder).

Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir/ritonavir

Darunavir en ritonavir worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en ritonavir vergroten, met als gevolg lagere plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (bv. rifampicine, sint-janskruid, lopinavir).

Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met andere geneesmiddelen die CYP3A inhiberen, kan de klaring van darunavir en ritonavir verminderen en kan resulteren in toegenomen plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir. Voorbeelden zijn indinavir, azol-antimycotica zoals clotrimazol. Deze interacties worden beschreven in onderstaande interactietabel.

Interactietabel

De onderstaande tabel geeft de interacties weer tussen darunavir/ritonavir en antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen ('ND': niet vastgesteld). 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%.

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 tegelijk toegediende geneesmiddelen kunnen dus onderschat zijn en klinische controle van de veiligheid kan aangewezen zijn.

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

| INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN | | |
|---|---|--|
| Geneesmiddelen naar therapeutische gebieden | Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%) | Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening |
| ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV | | |
| <i>Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)</i> | | |
| Dolutegravir | dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C _{24h} \downarrow 38% dolutegravir C _{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens. | Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt. |
| Raltegravir | Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken. | Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir. |
| <i>Hiv nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's)</i> | | |
| Didanosine | didanosine AUC \downarrow 9% | Darunavir, samen toegediend |

| | | |
|---|---|--|
| 400 mg eenmaal daags | didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔ | met een lage dosis ritonavir en didanosine, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; derhalve moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na darunavir/ritonavir, dat met voedsel wordt gegeven. |
| Tenofoviridisoproxil 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 darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met tenofoviridisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen. |
| Emtricitabine/tenofovir alafenamide | Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑ | De aanbevolen dosis van emtricitabine/tenofovir alafenamide is 200/10 mg eenmaal daags als het wordt gebruikt met darunavir met een lage dosis ritonavir. |
| Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine | Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht voor deze geneesmiddelen in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. | Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's. |
| 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). |
| 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 200 mg tweemaal daags. |
| Nevirapine 200 mg tweemaal daags | nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C _{min} ↑ 47% nevirapine C _{max} ↑ 18% #darunavir: 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} ↔ | Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met rilpivirine. |
| <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. |
| Indinavir 800 mg tweemaal daags | indinavir AUC ↑ 23% indinavir C _{min} ↑ 125% indinavir C _{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C _{min} ↑ 44% #darunavir C _{max} ↑ 11% Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags. | Bij gebruik in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn. |
| Saquinavir 1.000 mg tweemaal daags | #darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C _{min} ↓ 42% #darunavir C _{max} ↓ 17% | Het wordt niet aanbevolen darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te |

| | | |
|---|--|--|
| | <p>saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags vergeleken met saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met saquinavir 1000 mg tweemaal daags.</p> | combineren met saquinavir. |
| HIV Proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir† | | |
| <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg tweemaal daags</p> | <p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C_{min} ↓ 51%‡ darunavir C_{max} ↓ 21%‡ lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ gebaseerd op niet-dosisgenormaliseerde waarden</p> | Door een daling van de blootstelling (AUC) aan darunavir met 40% werden geen geschikte doses van de combinatie vastgesteld. Daarom is het gelijktijdig innemen van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| CCR5-ANTAGONIST | | |
| <p>Maraviroc 150 mg tweemaal daags</p> | <p>maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% De concentraties van darunavir/ritonavir kwamen overeen met eerdere gegevens</p> | De dosis van maraviroc dient 150 mg tweemaal daags te zijn als het tegelijk wordt toegediend met darunavir samen met een lage dosis ritonavir. |
| α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST | | |
| <p>Alfuzosine</p> | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat darunavir de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt. (remming van CYP3A) | Bij toediening van darunavir met een lage dosis ritonavir is alfuzosine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| ANESTHETICA | | |
| <p>Alfentanil</p> | Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. | Door gelijktijdig gebruik met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie. |
| ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA | | |
| <p>Disopyramide Flecaïnide Lidocaïne (systemisch) Mexiletine</p> | Niet onderzocht. Verwacht wordt dat 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 |

| | | |
|---|---|---|
| Propafenon | | gelijktijdig worden toegediend met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir. |
| Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine | | Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Digoxine 0,4 mg, enkele dosis | digoxine AUC ↑ 61% digoxine Cmin ND digoxine Cmax ↑ 29% (↑ digoxine door vermoedelijke remming van P-gp) | Gezien de nauwe therapeutische index van digoxine wordt aanbevolen aan patiënten die worden behandeld met darunavir/ritonavir, in eerste instantie de laagst mogelijke dosis digoxine voor te schrijven. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen, waarbij de algehele klinische toestand van de persoon wordt gevolgd. |
| ANTIBIOTICA | | |
| Clarithromycine 500 mg tweemaal daags | claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine Cmin ↑ 174% claritromycine Cmax ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir Cmin ↑ 1% #darunavir Cmax ↓ 17% Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met darunavir/ritonavir. (↑ claritromycine door remming van CYP3A en mogelijk van P-gp) | Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met darunavir tegelijk toegediend met een lage dosis ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine voor de aanbevolen dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie. |
| ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA | | |
| Apixaban Edoxaban Rivaroxaban | Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van darunavir met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. (remming van CYP3A en/of P-gp). | Het gebruik van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en deze anticoagulantia wordt niet aanbevolen. |
| Dabigatran Ticagrelor | Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir kan leiden tot een aanzienlijk verhoogde blootstelling aan dabigatran of ticagrelor. | Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en dabigatran of ticagrelor is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Het gebruik van andere anti-aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen. |
| Warfarine | Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden wanneer gecombineerd met darunavir, | Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren |

| | | |
|--|---|--|
| | samen toegediend met een lage dosis ritonavir. | bij de combinatie van warfarine met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. |
| ANTICONVULSIVA | | |
| Fenobarbital Fenytoïne | Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en zijn farmacokinetische versterker verlagen. (inductie van de CYP450-enzymen) | Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen. |
| Carbamazepine 200 mg tweemaal daags | carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine Cmin ↑ 54% carbamazepine Cmax ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 15% darunavir Cmax ↔ | 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. |
| Clonazepam | Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (remming van CYP3A) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als darunavir samen wordt toegediend met een lage dosis ritonavir en clonazepam. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| Paroxetine 20 mg eenmaal daags Sertraline 50 mg eenmaal daags Amitriptyline Desipramine Imipramine | paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine Cmin ↓ 37% paroxetine Cmax ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir Cmin ↔ #darunavir Cmax ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline Cmin ↓ 49% sertraline Cmax ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir Cmin ↓ 6% #darunavir Cmax ↔ Gelijktijdig gebruik van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A) | Als antidepressiva gecombineerd worden met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is de aanbevolen benadering een dosistitratie van het antidepressivum op basis van een klinische evaluatie van de respons op het antidepressivum. Daarnaast moeten patiënten op een vaste dosis van deze antidepressiva bij het begin van een behandeling met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum. Klinische opvolging wordt aanbevolen als Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een |

| | | |
|---|---|---|
| Nortriptyline Trazodon | | dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn. |
| ANTI-EMETICA | | |
| Domperidon | Niet onderzocht. | Gelijktijdige toediening van domperidon met geboost darunavir is gecontra-indiceerd. |
| ANTIMYCOTICA | | |
| Voriconazol | Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen. (inductie van de CYP450-enzymen) | Voriconazol mag niet in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt. |
| Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol | Niet onderzocht. 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. Als gelijktijdige toediening vereist is, mag de dagelijkse dosis itraconazol niet hoger liggen dan 200 mg. |
| Clotrimazol | Niet onderzocht. Het gelijktijdige systemische gebruik van clotrimazol en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties 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 darunavir samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de blootstelling aan colchicine verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp) | Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is behandeling met colchicine en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir gecontraïndiceerd (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% | De combinatie van darunavir met artemether/lumefantrine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen; echter door de verhoging in blootstelling aan lumefantrine, moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegepast. |

| | | |
|---------------------------------------|--|---|
| | lumefantrine Cmax ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 13% darunavir Cmax ↔ | |
| ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN | | |
| Rifampicine Rifapentine | Niet onderzocht. Rifapentine en rifampicine zijn sterke CYP3A-inductoren die een aanzienlijke daling van de concentraties van andere proteaseremmers blijken te veroorzaken. Dit kan resulteren in virologisch falen en ontwikkeling 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. | Gelijktijdig gebruik van rifapentine met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| Rifabutine 150 mg om de andere dag | rifabutine AUC** ↑ 55% rifabutine Cmin ** ↑ ND rifabutine Cmax ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir Cmin ↑ 68% darunavir Cmax ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25- <i>O</i> -desacetylm metaboliet) 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- <i>O</i> -desacetyl rifabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25- <i>O</i> -desacetylm metaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de Cmax een vergelijkbare waarde hield. Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken. (Rifabutine is een inductor en substraat van CYP3A). Een verhoging van de systemische blootstelling aan darunavir werd waargenomen wanneer darunavir, samen toegediend met 100 mg ritonavir, werd toegediend in combinatie met rifabutine (150 mg om | Een vermindering van de rifabutinedosis met 75% van de gebruikelijke dosis van 300 mg/dag (d.w.z. 150 mg rifabutine om de andere dag) en intensievere controle op bijwerkingen gerelateerd aan rifabutine 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. 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 dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag. |

| | | |
|---|---|--|
| | de andere dag). | |
| CYTOSTATICA | | |
| Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan | Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A) | Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, 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 darunavir, samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdig gebruik van everolimus en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. |
| ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA | | |
| Quetiapine | Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van darunavir, samen met een lage dosis ritonavir 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 Lurasidon Pimozide Sertindol | Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp). | Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van darunavir, samen met een lage dosis ritonavir en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| BËTABLOKKERS | | |
| Carvedilol Metoprolol Timolol | Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als darunavir gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers. Een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen. |
| CALCIUMKANAALBLOKKERS | | |
| Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil | Niet onderzocht. Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, 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 darunavir, samen toegediend met een lage dosis |

| | | |
|--|--|---|
| | | ritonavir, 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 Darunavir gelijktijdig wordt toegediend met een lage dosis ritonavir, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.</p> | <p>Gelijktijdig gebruik van darunavir met een lage dosis ritonavir en corticosteroïden die worden gemetaboliseerd door CYP3A (bijv. fluticasonpropionaat of andere corticosteroïden die per inhalatie of intranasaal worden toegediend) kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder Cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. 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. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason voor intranasaal gebruik of toediening door inhalatie, 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 gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. |
| ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN | | |
| Bosentan | Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, 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 | Darunavir samen met een lage dosis ritonavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van | Bij gebruik van darunavir met een lage dosis ritonavir is elbasvir/grazoprevir gecontra- |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| | CYP3A en OATP1B) | indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Boceprevir 800 mg drie maal daags | boceprevir AUC ↓ 32% boceprevir Cmin ↓ 35% boceprevir Cmax ↓ 25% darunavir AUC ↓ 44% darunavir Cmin ↓ 59% darunavir Cmax ↓ 36% | Het wordt niet aanbevolen darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gelijktijdig toe te dienen met boceprevir. |
| 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. |
| Simeprevir | simeprevir AUC ↑ 159% simeprevir Cmin ↑ 358% simeprevir Cmax ↑ 79% darunavir AUC ↑ 18% darunavir Cmin ↑ 31% darunavir Cmax ↔ In deze interactiestudie was de dosis van simeprevir 50 mg indien gelijktijdig toegediend in combinatie met darunavir/ritonavir, tegenover 150 mg in de behandelgroep met alleen simeprevir. | Het wordt niet aanbevolen darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gelijktijdig toe te dienen met simeprevir. |

KRUIDENPREPARATEN

| | | |
|---|---|--|
| Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) | Niet onderzocht. Naar verwachting worden de plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir door sint-janskruid verlaagd. (inductie van CYP450) | Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet gelijktijdig worden gebruikt met producten die sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt reeds sint-janskruid inneemt, moet het sint-janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de viral load worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden. |
|---|---|--|

HMG-COA-REDUCTASEREMMERS

| | | |
|-----------------------------|--|---|
| Lovastatine Simvastatine | Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. (remming van CYP3A) | Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, met lovastatine en simvastatine, is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Atorvastatine | atorvastatine AUC ↑ 3-4-voudig | Als combinatie van atorvastatine |

| | | |
|---|--|--|
| 10 mg eenmaal daags | atorvastatine C _{min} ↑ ≈5.5-10-voudig atorvastatine C _{max} ↑ ≈2-voudig #darunavir/ritonavir | en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gewenst is, wordt aanbevolen te beginnen met een dosis atorvastatine van 10 mg eenmaal daags. De dosis atorvastatine kan geleidelijk worden verhoogd op basis van de klinische respons. |
| Pravastatine 40 mg, enkele dosis | pravastatine AUC ↑ 81%¶ pravastatine C _{min} ND pravastatine C _{max} ↑ 63% ¶ bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen | Als combinatie van pravastatine met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis pravastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met 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 darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis rosuvastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met 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) | Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| H2-RECEPTORANTAGONISTEN | | |
| Ranitidine 150 mg tweemaal daags | #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔ | Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met H2-receptorantagonisten. |
| IMMUNOSUPPRESSIVA: | | |
| Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Everolimus | Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal verhoogd zijn bij combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. (remming van CYP3A) | Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden. Gelijktijdig gebruik van everolimus en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. |
| BËTA-AGONISTEN VIA INHALATIE | | |
| Salmeterol | Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen. | Gelijktijdig gebruik van salmeterol en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een |

| | | |
|---|--|---|
| | | verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie. |
| NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID | | |
| Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags | R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon Cmin ↓ 15% R(-) methadon Cmax ↓ 24% | Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met darunavir/ritonavir gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met darunavir/ritonavir wordt toegediend, kan een dosisverhoging van methadon nodig zijn vanwege inductie van de omzetting door ritonavir. 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 Cmin ↔ buprenorfine Cmax ↓ 8% norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine Cmin ↑ 71% norbuprenorfine Cmax ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon Cmin ND naloxon Cmax ↔ | De klinische relevantie van de verhoging van de farmacokinetische parameters van norbuprenorfine is niet vastgesteld. Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met darunavir/ritonavir, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging. |
| Fentanyl Oxycodon Tramadol | Op basis van theoretische overwegingen kan geboost darunavir de lasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als darunavir samen wordt toegediend met een lage dosis ritonavir met deze analgetica. |
| ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN | | |
| Drospirenon-ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags) | Niet onderzocht met darunavir/ritonavir. | Als darunavir gelijktijdig wordt toegediend met een product dat drospirenon bevat, wordt aanbevolen de patiënt klinisch op te volgen vanwege de mogelijkheid van hyperkaliëmie. |
| Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags | ethinylestradiol AUC ↓ 44%β ethinylestradiol Cmin ↓ 62%β ethinylestradiol Cmax ↓ 32%β norethindron AUC ↓ 14%β norethindron Cmin ↓ 30%β norethindron Cmax ↔β β met darunavir/ritonavir | Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. Patiënten die oestrogenen |

| | | |
|--|--|--|
| | | gebruiken als hormoonsuppletie therapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogentekort. |
| OPIOÏDE ANTAGONISTEN | | |
| Naloxegol | Niet onderzocht. | Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en naloxegol is gecontra-indiceerd. |
| FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS | | |
| Voor de behandeling van erectiestoornissen Aavanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil | 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. | De combinatie van avanafil en darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur, vardenafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 10 mg per 72 uur. |
| Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie Sildenafil Tadalafil | Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en darunavir, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen. (remming van CYP3A) | Een veilige en effectieve dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met darunavir en een lage dosis ritonavir, 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 darunavir met een lage dosis ritonavir en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met darunavir en een lage dosis ritonavir wordt niet aanbevolen. |

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

† De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van darunavir met 100 mg ritonavir en een andere HIV PI (bv. (fos)amprenavir, nelfinavir en tipranavir) is niet bij hiv-patiënten 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

Wanneer beslist moet worden om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen en als gevolg daarvan voor het verminderen van het risico op verticale transmissie van hiv naar de pasgeborene, geldt in zijn algemeenheid dat er rekening moet worden gehouden met zowel dierexperimentele gegevens 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 (1000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit. Vanwege zowel de mogelijkheid voor transmissie van hiv als voor bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, mogen moeders onder geen beding borstvoeding geven zolang ze darunavir innemen.

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, nausea, rash, hoofdpijn en braken. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn acuut nierfalen, myocardinfarct, immunreconstitutie-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 nausea, hetgeen bij therapienaïeve personen vaker werd waargenomen. Dit betrof voornamelijk nausea 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 iedere frequentie categorie worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms

($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

| MedDRA Systeem/orgaanklassen Frequentiecategorie | Bijwerking |
|---|--|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | |
| soms | herpes simplex |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> | |
| soms | trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie |
| zelden | verhoogd aantal eosinofielen |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | |
| soms | Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, 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 high density lipoproteïne, 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, slaapfaseritmestoornis |
| <i>Oogaandoeningen</i> | |
| soms | hyperemie van de conjunctiva, droog oog |
| zelden | gezichtsstoornissen |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> | |
| soms | vertigo |
| <i>Hartaandoeningen</i> | |
| soms | myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op electrocardiogram, tachycardie |
| zelden | acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, |

| | |
|--|---|
| | palpitaties |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | |
| soms | hypertensie, blozen |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | |
| soms | dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel |
| zelden | rinorroe |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | |
| zeer vaak | diarree |
| vaak | braken, nausea, buikpijn, 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, hematemes, cheilitis, droge lip, beslagen tong |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | |
| vaak | verhoogd 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 | rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire en erythemateuze en jeukende uitslag), pruritus |
| soms | angio-oedeem, gegeneraliseerde rash, allergische dermatitis, netelroos, eczeem, erytheem, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, alopecia, acne, droge huid, nagelpigmentatie |
| zelden | |
| niet bekend | DRESS, stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, dermatitis, seborroïsche dermatitis, huidletsel, xeroderma toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | |
| soms | myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, gestegen serumcreatinefosfokinase |
| zelden | musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | |
| soms | acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nocturie, pollakisurie |
| zelden | verminderde renale creatinineklaring |

| | |
|--|---|
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | |
| soms | erectiele disfunctie, gynecomastie |
| <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, xerosis |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Rash

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

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van raltegravir bij voorbehandelde patiënten werd rash, ongeacht de oorzaak, vaker gezien bij behandelingen met darunavir/ritonavir + raltegravir in vergelijking met die met darunavir/ritonavir zonder raltegravir of raltegravir zonder darunavir/ritonavir. Rash door de onderzoeker beoordeeld als geneesmiddelgerelateerd, kwam in vergelijkbare mate voor. Het aantal voor blootstelling gecorrigeerde gevallen van rash (alle oorzaken) was respectievelijk 10,9, 4,2 en 3,8 per 100 patiëntjaren; voor geneesmiddelgerelateerde rash was dit respectievelijk 2,4, 1,1 en 2,3 per 100 patiëntjaren. De in klinische studies waargenomen rash was 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 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 (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en autoimmune hepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Bloedingen bij hemofiliepatiënten

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

Pediatrische patiënten

De beoordeling van de veiligheid bij pediatrische patiënten is gebaseerd op de 48-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 pediatrie 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 pediatrie 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 pediatrie patiënten vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij de volwassen populatie.

Andere speciale patiëntengroepen

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

Van de 1968 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

De ervaring met acute overdosering bij mensen met darunavir samen toegediend met een lage dosis ritonavir is beperkt. Eenmalige doseringen tot 3200 mg van darunavir alleen - als drank - en tot

1600 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 inhibitor van de dimerisatie en van de katalytische activiteit van het hiv-1-protease (KD van $4,5 \times 10^{-12}$ M). Het remt selectief de splitsing (cleavage) van door hiv-gecodeerde gag-polypolypeptiden in cellen geïnfecteerd met het virus. Zo wordt de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels verhinderd.

Antivirale werking *in vitro*

Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyt/macrofagen met mediane EC₅₀-waarden tussen 1,2 en 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 EC₅₀-waarden van < 0,1 tot 4,3 nM.

Deze EC₅₀-waarden liggen ver onder de 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiegrens van 87 µM tot > 100 µM.

Resistentie

De *in vitro* selectie van tegen darunavir resistent virus van wild type hiv-1 was een langdurig proces (> 3 jaar). De geselecteerde virussen konden niet groeien in aanwezigheid van darunavirconcentraties boven 400 nM. Virussen die onder deze omstandigheden werden geselecteerd en een verminderde gevoeligheid vertoonden voor darunavir (23 - 50 maal) vertoonden 2 tot 4 aminozuursubstituties in het proteasegen. De verminderde gevoeligheid voor darunavir van de virussen die bij het selectie-experiment opkwamen, kon niet worden verklaard door het optreden van deze proteasemutaties.

De gegevens uit klinische studies bij ART-voorbehandelde patiënten (de *TITAN*-studie en de gecombineerde analyse van de *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 ooit | 16 (4,7%) | 54 (18,4%) | 43 (14,5%) | 15 (5,0%) |
| Aantal personen met virologisch falen en gepaarde baseline/endpoint genotypes, die bij eindpunt mutaties ^b ontwikkelden, n/N | | | | |
| Primaire (belangrijke) PI- | 0/43 | 1/60 | 0/42 | 6/28 |

| | | | | |
|---|------|------|------|-------|
| mutaties PI-RAM's | 4/43 | 7/60 | 4/42 | 10/28 |
| Aantal personen met virologisch falen en gepaarde baseline/endpoint fenotypes, die bij eindpunt verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers vertoonden t.o.v. baseline, n/N | | | | |
| PI | | | | |
| darunavir | 0/39 | 1/58 | 0/41 | 3/26 |
| amprenavir | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/22 |
| atazanavir | 0/39 | 2/56 | 0/40 | 0/22 |
| indinavir | 0/39 | 2/57 | 0/40 | 1/24 |
| lopinavir | 0/39 | 1/58 | 0/40 | 0/23 |
| saquinavir | 0/39 | 0/56 | 0/40 | 0/22 |
| tipranavir | 0/39 | 0/58 | 0/41 | 1/25 |

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

^b IAS-USA-lijsten

Kruisresistentie

De darunavir-FC was lager dan 10 voor 90% van 3309 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.

Klinische resultaten

Volwassen patiënten

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

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

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

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

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

| TITAN | | | |
|--|--|--|--|
| Resultaten | darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=298 | lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags + OBR N=297 | Behandelverschil (95%-BI van het verschil) |
| Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml ^a | 70,8% (211) | 60,3% (179) | 10,5% (2,9; 18,1) ^b |
| mediane verandering t.o.v. baseline in aantal CD4+- | 88 | 81 | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| cellen (x 10 ⁶ /l) ^c | | | |
|--|--|--|--|

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

^c NC=F

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

ODIN is een gerandomiseerde, open-label Fase III-studie waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde, ART-voorbehandelde patiënten, 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.

| ODIN | | | |
|--|---|--|--|
| Resultaten | darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags + OBR N=294 | darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=296 | Behandelverschil (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 |
| Met baseline HIV-1 RNA (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) |
| Met baseline CD4+ cellen (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 | | | |
| Type AE | 70,4% (126/179) | 64,3% (128/199) | 6,1% (-3,4; 15,6) |
| Type C | 90,5% (38/42) | 91,2% (31/34) | -0,7% (-14,0; 12,6) |
| Overig ^c | 72,7% (32/44) | 78,8% (26/33) | -6,1% (-2,6; 13,7) |
| | 55,2% (16/29) | 83,3% (25/30) | -28,2% (-51,0; -5,3) |
| gemiddelde verandering t.o.v. baseline in aantal CD4+-cellen (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 $<100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B.

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

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

| POWER 1 en POWER 2, gecombineerde gegevens | | | | | | |
|---|---|----------------|-----------------------------------|---|----------------|---------------------------------|
| Resultaten | Week 48 | | | Week 96 | | |
| | darunavir / ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131 | Controle n=124 | Verschil tussen behandelingen | darunavir / ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131 | Controle n=124 | Verschil tussen behandelingen |
| HIV RNA < 50 kopieën/ml ^a | 45,0% (59) | 11,3% (14) | 33,7% (23,4%; 44,1%) ^c | 38,9% (51) | 8,9% (11) | 30,1% (20,1; 40,0) ^c |
| Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. baseline ($\times 10^6/l$) ^b | 103 | 17 | 86 (57; 114) ^c | 133 | 15 | 118 (83,9; 153,4) ^c |

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

^b Op basis van Last Observation Carried Forward

^c 95% betrouwbaarheidsintervallen.

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

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

Baseline genotype of fenotype en virologische resultaten

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

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

| Respons (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml in week 24) % , n/N | Aantal baselinemutaties ^a | | | | DRV-FC bij baseline ^b | | | |
|--|--------------------------------------|----------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------------|---------------|-------------|
| | Alle groepen samen | 0-2 | 3 | ≥ 4 | Alle groepen samen | ≤ 10 | 10-40 | > 40 |
| Alle patiënten | 45% 455/1.014 | 54% 359/660 | 39% 67/172 | 12% 20/171 | 45% 455/1,01 | 55% 364/659 | 29% 59/203 | 8% 9/118 |

| | | | | | | | | |
|--|----------------|----------------|---------------|--------------|----------------|----------------|---------------|-------------|
| | | | | | 4 | | | |
| Patiënten niet op ENF of met eerder gebruik van ENF ^c | 39% 290/741 | 50% 238/477 | 29% 35/120 | 7% 10/135 | 39% 290/741 | 51% 244/477 | 17% 25/147 | 5% 5/94 |
| Patiënten voor het eerst Patiënten voor het eerst op ENF ^d | 60% 165/273 | 66% 121/183 | 62% 32/52 | 28% 10/36 | 60% 165/273 | 66% 120/182 | 61% 34/56 | 17% 4/24 |

^a Aantal mutaties uit de lijst mutaties geassocieerd met verminderde respons op darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L or M, T74P, L76V, I84V of L89V)

^b fold change in EC50

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

DELPHI is een open-label, Fase II-studie waarin de farmacokinetiek, de veiligheid, de tolerantie en de werkzaamheid van darunavir samen met een lage dosis ritonavir werden onderzocht bij 80 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg. Deze patiënten kregen darunavir/ritonavir tweemaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2 voor aanbevelingen voor de dosering gebaseerd op het lichaamsgewicht). 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.

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

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

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

^b Non-completer wordt geregistreerd als falen: patiënten die voortijdig stopten, worden geregistreerd met een verandering gelijk aan 0.

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

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

De farmacokinetiek, veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van darunavir/ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen bij 21 ART-voorbehandelde hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar met een gewicht van 10 kg tot < 20 kg werd beoordeeld in een open-label, Fase II-studie, **ARIEL**. Patiënten kregen een tweemaal daags behandelingsregime op basis van het lichaamsgewicht: patiënten van 10 kg tot < 15 kg kregen darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg tweemaal daags en patiënten van 15 kg tot < 20 kg kregen

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

| ARIEL | | |
|---|-----------------------|------------------------|
| Resultaten in week 48 | darunavir /ritonavir | |
| | 10 kg tot < 15 kg N=5 | 15 kg tot < 20 kg N=16 |
| HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml ^a | 80,0% (4) | 81,3% (13) |
| CD4+ percentage verandering t.o.v. baseline ^b | 4 | 4 |
| Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. baseline ^b | 16 | 241 |

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

b NC=F

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

Zwangerschap en postpartum

Darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) in combinatie met een background-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-geïnfecteerde 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-geïnfecteerde patiënten. De blootstelling aan darunavir was bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten hoger dan bij gezonde proefpersonen. De toegenomen blootstelling aan darunavir bij hiv-1-patiënten, in vergelijking met gezonde proefpersonen, kan verklaard worden door de hogere concentraties van α 1-zuur glycoproteïne (AAG) bij hiv-1-patiënten, wat leidt tot een sterkere binding van darunavir aan AAG in het plasma, en daardoor tot hogere plasmaconcentraties.

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

Absorptie

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

De absolute orale biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis van 600 mg darunavir alleen was ongeveer 37% en steeg tot ongeveer 82% in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags. Het totale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was ongeveer een veertienvoudige toename 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 30% 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 patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Uit onderzoek naar de farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir tweemaal daags bij 74 voorbehandelde pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar, met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg, bleek dat de toegediende, op gewicht gebaseerde dosis van darunavir/ritonavir resulteerde 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 pediatriche 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 pediatriche patiënten, in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar en met een gewicht van ten minste 14 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 800/100 mg eenmaal per dag 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

Ouderen

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.

Nierinsufficiëntie

Resultaten van een massabalansonderzoek met ¹⁴C-darunavir met ritonavir toonde 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 \pm SD) | Tweede zwangerschapstrimester (n=12)^a | Derde zwangerschapstrimester (n=12) | Postpartum (6-12 weken) (n=12) |
| Cmax, ng/ml | 4.668 \pm 1.097 | 5.328 \pm 1.631 | 6.659 \pm 2.364 |

| | | | |
|------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| AUC _{12h} , ng.h/ml | 39.370 ± 9.597 | 45.880 ± 17.360 | 56.890 ± 26.340 |
| C _{min} , ng/ml | 1.922 ± 825 | 2.661 ± 1.269 | 2.851 ± 2.216 |

a n=11 voor AUC_{12h}

| 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 | | | |
|--|---|--|---------------------------------------|
| 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 _{24h} , ng.h/ml | 62.289 ± 16.234 | 61.112 ± 13.790 | 92.116 ± 29.241 |
| C _{min} , ng/ml | 1.248 ± 542 | 1.075 ± 594 | 1.473 ± 1.141 |

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{12h} 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_{12h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 18% en 17% 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_{24h} 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_{24h} 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 rodebloedcelparameters 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 1000 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. 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 15e dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van

de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit 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 carcinogene eigenschappen 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 carcinomen 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 (nefrose) en bij ratten (chronische progressieve nefropathie).

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Gesilificeerde microkristallijne cellulose (E460)
Crospovidon (E1202)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling van de tablet

Polyvinylalcohol – deels gehydrolyseerd
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen:

OPA-Aluminium-PVC/Aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen; verpakkingsgrootten à 30x1, 60x1 en 90x1 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles:

Witte, ondoorzichtige high-density polyethyleen (HDPE) fles, afgesloten met een witte, ondoorzichtige polypropyleendop die moeilijk te openen is voor kinderen. Bevat een cilindrisch houdertje met droogmiddel van silicagel. Verpakkingsgrootten à 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

VOCATE Pharmaceuticals SA
150 Gounari str
16674 Glyfada, Athene
Griekenland

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

RVG 124087

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST