

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Darunavir Sandoz 800 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Donkerrode, ovale, filmomhulde tablet met de markering '800' aan één zijde en zonder markering aan de andere zijde.

Afmetingen: ongeveer 20,2 mm x 10,1 mm

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

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

Darunavir Sandoz, gelijktijdig toegediend met cobicistat, is in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, aangewezen voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) (zie rubriek 4.2).

Darunavir Sandoz tabletten kunnen worden gebruikt om de juiste doseringsschema's op te stellen voor de behandeling van hiv-1-infectie bij volwassen patiënten en kinderen vanaf 3 jaar die ten minste 40 kg wegen en die:

- niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen (ART) (zie rubriek 4.2).
- reeds zijn behandeld met ART maar 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 per liter. Bij de beslissing om behandeling met Darunavir Sandoz bij dergelijke ART-ervaren patiënten te starten, zou het gebruik van Darunavir Sandoz moeten worden gestuurd door genotypische tests (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.4 en 5.1).

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

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

### Dosering

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

#### *ART-naïeve volwassen patiënten*

Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags, in te nemen samen met 150 mg cobicistat eenmaal daags of met 100 mg ritonavir eenmaal daags met voedsel. Darunavir Sandoz 800 mg tabletten kunnen ook worden gebruikt voor het eenmaal daagse 800 mg schema.

#### *ART-ervaren volwassen patiënten*

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Bij patiënten die eerder zijn blootgesteld aan antiretrovirale geneesmiddelen, maar die geen darunavir-resistentie-geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)\* hebben en die in het plasma  $< 100.000$  kopieën hiv-1-RNA per ml en  $\geq 100 \times 10^6$  CD4+-cellen per liter hebben (zie rubriek 4.1), kan een doseringsschema worden gebruikt met eenmaal daagse inname van 800 mg met cobicistat 150 mg eenmaal daags of ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen samen met voedsel. Darunavir Sandoz 800 mg tabletten kunnen ook worden gebruikt voor het eenmaal daagse 800 mg schema.
- Bij alle andere patiënten die eerder zijn blootgesteld aan antiretrovirale geneesmiddelen of als er geen hiv-1-genotypetest beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema 600 mg tweemaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir tweemaal daags en met voedsel. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken voor darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg tabletten.

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

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

Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir eenmaal daags en met voedsel, of 800 mg eenmaal daags, in te nemen met cobicistat 150 mg eenmaal daags met voedsel (bij adolescentie patiënten van 12 jaar of ouder). Darunavir Sandoz 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het regime van 800 mg eenmaal daags te realiseren. De dosis cobicistat met darunavir bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld.

#### *ART-ervaren pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kilogram)*

De dosis cobicistat met darunavir bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld.

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Bij patiënten die eerder zijn blootgesteld aan antiretrovirale geneesmiddelen, zonder DRV-RAM's\* en die in het plasma  $< 100.000$  kopieën hiv-1-RNA per ml en  $\geq 100 \times 10^6$  CD4+-cellen per liter hebben (zie rubriek 4.1), kan een doseringsschema worden gebruikt met eenmaal daagse inname van 800 mg samen met ritonavir 100 mg eenmaal daags en

met voedsel of van 800 mg eenmaal daags, in te nemen met cobicistat 150 mg eenmaal daags met voedsel (bij adolescente patiënten van 12 jaar of ouder). Darunavir Sandoz 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen. De dosis van cobicistat die met Darunavir Sandoz moet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, is niet vastgesteld.

- Voor alle andere patiënten die eerder zijn blootgesteld aan antiretrovirale geneesmiddelen of als er geen hiv-1-genotypetest beschikbaar is, staat het aanbevolen doseringsschema beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken voor darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg tabletten.

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

#### *Advies in verband met gemiste doses*

Als een vergeten eenmaal daagse dosis Darunavir Sandoz en/of cobicistat of ritonavir wordt opgemerkt binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt worden geïnstrueerd de voorgeschreven dosis Darunavir Sandoz en cobicistat of ritonavir zo snel mogelijk met voedsel in te nemen. Als de vergeten dosis later dan 12 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet de gemiste dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt verder het normale doseringsschema te blijven volgen.

Deze richtlijn is gebaseerd op de halfwaardetijd van darunavir in aanwezigheid van cobicistat of ritonavir en het aanbevolen dosisinterval van ongeveer 24 uur.

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

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Darunavir Sandoz in deze leeftijdsgroep (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

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

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist voor darunavir/ritonavir (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten.

Cobicistat remt de tubulaire secretie van creatinine en kan een matige toename in serumcreatinine en een matige afname in creatinineklaring veroorzaken. Bijgevolg kan het gebruik van de creatinineklaring als schatting van de renale eliminatiecapaciteit misleidend zijn. Daarom mag cobicistat als farmacokinetische versterker van darunavir niet worden ingesteld bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een

gelijktijdig toegediend middel dosisaanpassing noodzakelijk is op basis van de creatinineklaring, bv. emtricitabine, lamivudine, tenofoviridisoproxil (als fumarate, fosfaat of succinaat) of adefovir-dipivoxil.

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

#### *Pediatrische patiënten*

Darunavir Sandoz mag niet worden gebruikt bij kinderen

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

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

Darunavir Sandoz 800 mg tabletten zijn niet geschikt voor deze patiëntengroep. Andere formuleringen zijn beschikbaar, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Sandoz 600 mg tabletten.

#### *Zwangerschap en postpartum*

Tijdens de zwangerschap en postpartum is er geen dosisaanpassing van darunavir/ritonavir vereist. Darunavir Sandoz/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). Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Daarom dient therapie met Darunavir Sandoz/cobicistat niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met Darunavir Sandoz/cobicistat overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.4 en 4.6). Darunavir Sandoz/ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

#### Wijze van toediening

Patiënten moeten de instructie te krijgen Darunavir Sandoz in te nemen met cobicistat of met een lage dosis ritonavir binnen 30 minuten na het voltooien van een maaltijd. Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

Het volgende geldt voor darunavir geboost met ofwel ritonavir ofwel cobicistat:

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

Het volgende geldt voor darunavir geboost met cobicistat, maar niet wanneer geboost met ritonavir:

- Darunavir geboost met cobicistat is gevoeliger voor CYP3A4-inductie dan darunavir geboost met ritonavir. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-inducerende middelen is gecontraïndiceerd, aangezien deze de blootstelling aan cobicistat en darunavir kunnen verminderen, wat leidt tot verlies van therapeutisch effect. Sterke CYP3A-inducerende middelen zijn bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Darunavir geboost met ofwel ritonavir ofwel cobicistat remt de eliminatie van werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A, wat resulteert in een verhoogde blootstelling aan het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. Daarom is een gelijktijdige behandeling met dergelijke geneesmiddelen waarvoor verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen gecontraïndiceerd (dit geldt voor darunavir geboost met ofwel ritonavir ofwel cobicistat). 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)
- ergot-alkaloïden (bv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidon
- naloxegol
- lurasidone, 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 en lovastatine en lomitapide (zie rubriek 4.5)
- ticagrelor (zie rubriek 4.5)

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het wordt geadviseerd de virologische respons regelmatig te beoordelen. Als de virologische respons ontbreekt of afneemt, moet een test op resistentie plaatsvinden.

Darunavir Sandoz moet altijd oraal worden toegediend met cobicistat of met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.2). De Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat of ritonavir - al naar gelang wat van toepassing is - moet daarom worden geraadpleegd voordat een therapie met Darunavir Sandoz wordt ingesteld.

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

Darunavir bindt zich voornamelijk aan  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne. Deze eiwitbinding is concentratieafhankelijk, wat op verzadiging van de eiwitbinding duidt. Daarom kan een verdringing van het eiwit van geneesmiddelen die zich sterk binden aan  $\alpha_1$ -zuur glycoproteïne niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5).

### ART-ervaren patiënten - eenmaal daagse dosering

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

### Pediatrische patiënten

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

### *Zwangerschap*

Darunavir Sandoz/ritonavir mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. 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).

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens het tweede en derde trimester blijkt te resulteren in een lage blootstelling aan darunavir, met een daling van de  $C_{\min}$ -spiegels met ongeveer 90% (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende boostende werking. De substantiële daling van de blootstelling aan darunavir kan resulteren in virologisch falen en in een verhoogd risico op transmissie van de hiv-infectie van moeder op kind. Daarom dient therapie met Darunavir Sandoz/cobicistat niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met Darunavir Sandoz/cobicistat overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.6). Darunavir Sandoz gegeven met een lage dosis ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

### Ouderen

Aangezien er 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 Sandoz aan oudere patiënten, vanwege de hogere frequentie van verminderde leverfunctie en van gelijktijdige aandoeningen of andere therapieën (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

### Ernstige huidreacties

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met darunavir/ritonavir (N=3.063) zijn ernstige huidreacties die gepaard kunnen gaan met koorts en/of verhoging van transaminasen, gemeld bij 0,4% van de patiënten. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) en het syndroom van Stevens Johnson zijn zelden ( $< 0,1\%$ ) gemeld, en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met Darunavir Sandoz moet onmiddellijk worden stopgezet als zich tekenen 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 behandelingservaren patiënten die een behandeling kregen met darunavir/ritonavir + raltegravir dan bij patiënten die darunavir/ritonavir kregen zonder raltegravir of raltegravir zonder darunavir (zie rubriek 4.8).

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

### Levertoxiciteit

Bij darunavir is geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis (bv. acute hepatitis, cytolytische hepatitis) gemeld. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met darunavir/ritonavir (N=3.063) 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 ter behandeling van hepatitis B of C moet ook de relevante productinformatie behorend bij die geneesmiddelen worden geraadpleegd.

Alvorens behandeling met Darunavir Sandoz, gebruikt in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir, te starten moet passend laboratoriumonderzoek worden uitgevoerd en patiënten moeten tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Verhoogde controle van ASAT/ALAT moet overwogen 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 Sandoz in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir.

Indien er bij patiënten die Darunavir Sandoz in combinatie met cobicistat of met een lage dosis ritonavir gebruiken, tekenen zijn van nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis (met inbegrip van klinisch relevante verhoging van leverenzymen en/of symptomen zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, geelzucht, donkere urine, gevoeligheid van de lever, hepatomegalie), moet onderbreking of beëindiging van de behandeling onmiddellijk worden overwogen.

#### Patiënten met gelijktijdig optredende aandoeningen

##### *Leverinsufficiëntie*

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

Door een toename van de plasmaconcentraties van ongebonden darunavir moet Darunavir Sandoz bij patiënten met een milde of matige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid 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). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan, daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

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

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

##### *Patiënten met hemofilie*

Er is melding gemaakt van toegenomen bloedingen, met inbegrip van spontane hematomen in

de huid en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die werden behandeld met proteaseremmers. Aan een aantal patiënten werd meer factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen, werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of opnieuw ingesteld als de behandeling was onderbroken. Er zijn aanwijzingen voor een causaal verband, hoewel het werkingsmechanisme niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie moeten daarom op de hoogte worden gesteld van een mogelijke toename van bloedingen.

#### *Gewicht en metabole parameters*

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Dergelijke 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 waar dat klinisch aangewezen is.

#### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat er bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden 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 de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die kan leiden tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden hiervan zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis jirovecii* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*). Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld. Daarnaast is in klinische onderzoeken met darunavir toegediend met een lage dosis ritonavir reactivering van herpes simplex en herpes zoster waargenomen.

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

#### Interacties met geneesmiddelen

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

#### *Farmacokinetische versterker en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen*

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

- Darunavir geboost met cobicistat is gevoeliger voor CYP3A-inductie: gelijktijdig gebruik van darunavir/cobicistat en sterke CYP3A-inducerende middelen is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) en gelijktijdig gebruik met zwakke tot matige CYP3A-

inducerende middelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van darunavir/ritonavir en darunavir/cobicistat met sterke CYP3A-inducerende middelen zoals lopinavir/ritonavir, rifampicine en kruidenpreparaten met sint-janskruid, *Hypericum perforatum*, zijn gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

- In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerende effecten op enzymen of transporteiwitten (zie rubriek 4.5). Indien van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op cobicistat, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met darunavir/cobicistat, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker. Een dosisverlaging van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel kan in deze gevallen noodzakelijk zijn.

Efavirenz in combinatie met geboost darunavir eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale  $C_{\min}$  van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir, moet het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags worden gebruikt. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Sandoz 600 mg tabletten (zie rubriek 4.5).

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

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het interactieprofiel van darunavir kan verschillen, afhankelijk van of ritonavir of cobicistat als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. De aanbevelingen gegeven voor gelijktijdig gebruik van darunavir en andere geneesmiddelen kunnen verschillend zijn, afhankelijk van of darunavir wordt geboost met ritonavir of met cobicistat (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Voorzichtigheid is tijdens de beginperiode van de behandeling ook geboden indien overgeschakeld wordt van ritonavir naar cobicistat als farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.4).

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

Darunavir en ritonavir worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en van ritonavir verhogen, wat zou leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van deze stoffen en bijgevolg van darunavir. Dit zou kunnen leiden tot een verlies van therapeutisch effect en mogelijke resistentieontwikkeling (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Stoffen die CYP3A induceren en die gecontra-indiceerd zijn, zijn bijvoorbeeld rifampicine, sint-janskruid en lopinavir.

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

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

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

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

Voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers zijn dezelfde aanbevelingen van toepassing, ongeacht of darunavir wordt geboost met ritonavir of met cobicistat (zie de betreffende alinea hierboven).

#### **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).

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

Het globale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was een ongeveer 14-voudige toename van de systemische blootstelling aan darunavir wanneer één enkele orale dosis 600 mg darunavir werd toegediend in combinatie met 100 mg ritonavir tweemaal daags. Darunavir mag dan ook alleen maar worden gebruikt in combinatie met een farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door 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 met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (zoals warfarine) en CYP2C19 (zoals methadon) kan aanleiding geven tot een verminderde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen. Dit kan mogelijk een verminderd of minder langdurig therapeutisch effect tot gevolg hebben.

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

Ritonavir remt de transporteiwitten P-glycoproteïne, OATP1B1 en OATP1B3, en gelijktijdige toediening met substraten van deze transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze substanties (bv. dabigatran-etexilaat, digoxine, statines en bosentan; zie de interactietabel hieronder).

### Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir geboost met cobicistat

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

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

### Interactietabel

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Verscheidene 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 Posologie). De effecten op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen daardoor worden onderschat en klinische opvolging van de veiligheid kan aangewezen zijn.

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

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

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

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

<b>INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN</b>		
<b>Voorbeelden van geneesmiddelen volgens therapeutische gebieden</b>	<b>Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%)</b>	<b>Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening</b>
<b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV</b>		
<b><i>Integrale strand transfer inhibitors</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C <sub>24u</sub> 38% dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische	Geboost Darunavir Sandoz en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.

	gegevens	
Raltegravir	Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een kleine verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken.	Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. Geboost Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir.
<b><i>Nucleotide reverse-transcriptaseremmers (NRTI's)</i></b>		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine Cmin NV didanosine Cmax ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↔ darunavir Cmax ↔	Geboost Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met didanosine. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; derhalve moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na geboost Darunavir Sandoz, dat met voedsel wordt gegeven.
Tenofovir-disoproxil 245 mg eenmaal daags	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir Cmin ↑ 37% tenofovir Cmax ↑ 24% # darunavir AUC ↑ 21% # darunavir Cmin ↑ 24% # darunavir Cmax ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op transport van MDR-1 in de niertubuli)	Opvolging van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als geboost Darunavir Sandoz gecombineerd wordt met tenofovir disoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen.  Darunavir Sandoz, samen toegediend met cobicistat, vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van tenofovir disoproxil.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	De aanbevolen dosis van emtricitabine/tenofovir alafenamide is 200/10 mg eenmaal daags als het wordt gebruikt met geboost Darunavir Sandoz.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht voor deze geneesmiddelen in combinatie met geboost Darunavir Sandoz.	Geboost Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's.  Darunavir Sandoz, samen toegediend met cobicistat, vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van emtricitabine of lamivudine.
<b><i>Niet-nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's)</i></b>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz Cmin ↑ 17% efavirenz Cmax ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir Cmin ↓ 31% # darunavir Cmax ↓ 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 Sandoz samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met efavirenz.  Efavirenz in combinatie met

		<p>Darunavir Sandoz/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C<sub>min</sub> van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir, moet het schema Darunavir Sandoz/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags worden gebruikt (zie rubriek 4.4).</p> <p>Gelijktijdige toediening met Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
Etravirine 100 mg tweemaal daags	<p>etravirine AUC ↓ 37% etravirine C<sub>min</sub> ↓ 49% etravirine C<sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C<sub>min</sub> ↔ darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Darunavir Sandoz samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine <b>200 mg tweemaal daags</b>.</p> <p>Gelijktijdige toediening met Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	<p>nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C<sub>min</sub> ↑ 47% nevirapine C<sub>max</sub> ↑ 18% # darunavir: de concentraties kwamen overeen met eerdere gegevens (↑ nevirapine door remming van CYP3A)</p>	<p>Darunavir Sandoz samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met nevirapine.</p> <p>Gelijktijdige toediening met Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
Rilpivirine 150 mg eenmaal daags	<p>rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C<sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirine C<sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C<sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>Geboost Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met rilpivirine.</p>
<b><i>Hiv-proteaseremmers, zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir†</i></b>		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C<sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C<sub>min</sub> ↔ # darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>Atazanavir: atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags in combinatie met atazanavir 300 mg eenmaal daags.</p>	<p>Darunavir Sandoz samen toegediend met een lage dosis ritonavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir.</p> <p>Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).</p>
Indinavir 800 mg tweemaal daags	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C<sub>min</sub> ↑ 125%</p>	<p>Bij gebruik in combinatie met Darunavir Sandoz samen toegediend</p>

	<p>indinavir Cmax ↔  # darunavir AUC ↑ 24%  # darunavir Cmin ↑ 44%  # darunavir Cmax ↑ 11%</p> <p>Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags.</p> <p>Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags.</p>	<p>met een lage dosis ritonavir kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn.</p> <p>Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).</p>
<p>Saquinavir  1.000 mg tweemaal daags</p>	<p># darunavir AUC ↓ 26%  # darunavir Cmin ↓ 42%  # darunavir Cmax ↓ 17%  saquinavir AUC ↓ 6%  saquinavir Cmin ↓ 18%  saquinavir Cmax ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags vergeleken met saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg tweemaal daags.</p> <p>Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met saquinavir 1000 mg tweemaal daags.</p>	<p>Het wordt niet aanbevolen Darunavir Sandoz samen toegediend met een lage dosis ritonavir te combineren met saquinavir.</p> <p>Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat mag niet worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is door middel van gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer (zie rubriek 4.5).</p>
<p><b>Hiv-proteaseremmers, met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir†</b></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir  400/100 mg tweemaal daags</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9%  lopinavir Cmin ↑ 23%  lopinavir Cmax ↓ 2%  darunavir AUC ↓ 38%‡  darunavir Cmin ↓ 51%‡  darunavir Cmax ↓ 21%‡</p>	<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 geboost Darunavir Sandoz en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Lopinavir/ritonavir  533/133,3 mg tweemaal daags</p>	<p>lopinavir AUC ↔  lopinavir Cmin ↑ 13%  lopinavir Cmax ↑ 11%  darunavir AUC ↓ 41%  darunavir Cmin ↓ 55%  darunavir Cmax ↓ 21%  ‡ gebaseerd op niet op dosis genormaliseerde waarden</p>	
<p><b>CCR5-ANTAGONIST</b></p>		
<p>Maraviroc  150 mg tweemaal daags</p>	<p>maraviroc AUC ↑ 305%  maraviroc Cmin NV  maraviroc Cmax ↑ 129%  darunavir, ritonavir concentraties kwamen overeen met eerdere gegevens</p>	<p>De dosis maraviroc moet 150 mg tweemaal daags zijn als het tegelijk wordt toegediend met geboost Darunavir Sandoz.</p>
<p><b>α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST</b></p>		
<p>Alfuzosine</p>	<p>Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt (remming van CYP3A).</p>	<p>Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

<b>ANESTHETICA</b>		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door geboost Darunavir Sandoz.	Door gelijktijdig gebruik met geboost Darunavir Sandoz kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie.
<b>ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA</b>		
Disopyramide Flecainide Lidocaïne (systemisch) Mexiletine Propafenon	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat geboost Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt. (remming van CYP3A en/of CYP2D6)	Voorzichtigheid is vereist en opvolging van de therapeutische concentratie, indien mogelijk, wordt aanbevolen voor deze anti-aritmica wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met geboost Darunavir Sandoz.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine		Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz en amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Digoxine 0,4 mg enkele dosis	digoxine AUC ↑ 61% digoxine C <sub>min</sub> NV digoxine C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxine door vermoedelijke remming van P-gp)	Gezien de nauwe therapeutische index van digoxine, wordt aanbevolen aan patiënten die worden behandeld met geboost Darunavir Sandoz in eerste instantie de laagst mogelijke dosis digoxine voor te schrijven. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen, waarbij de algehele klinische toestand van de persoon wordt gevolgd.
<b>ANTIBIOTICUM</b>		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine C <sub>min</sub> ↑ 174% claritromycine C <sub>max</sub> ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% # darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% max Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir. (↑ claritromycine door remming van CYP3A en mogelijk van P-gp)	Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met geboost Darunavir Sandoz.  Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine voor de aanbevolen dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie.
<b>ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Het gebruik van geboost Darunavir Sandoz met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en getransporteerd door P-gp wordt niet aanbevolen aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.
Dabigatranetexilaat Edoxaban	dabigatranetexilaat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 72%	Darunavir/ritonavir: klinische opvolging en/of dosisvermindering van het DOAC dient overwogen te worden wanneer

	<p>dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99%</p>	<p>een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met Darunavir Sandoz/ritonavir.</p> <p>Darunavir/cobicistat: klinische opvolging en dosisvermindering is vereist wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met Darunavir Sandoz/cobicistat.</p>
Ticagrelor	Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz met ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne).	Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz met ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Clopidogrel	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met geboost Darunavir Sandoz zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metabooliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van clopidogrel met geboost Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere antiaggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen.
Warfarine	Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden wanneer gelijktijdig toegediend met geboost Darunavir Sandoz.	Het wordt aanbevolen de international normalised ratio (INR) te controleren bij de combinatie van warfarine met geboost Darunavir Sandoz.
<b>ANTICONVULSIVA</b>		
Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en zijn farmacokinetische versterker verlagen. (inductie van de CYP450-enzymen)	Darunavir Sandoz gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir mag niet in combinatie met deze geneesmiddelen worden gebruikt.  Het gebruik van deze geneesmiddelen met Darunavir Sandoz/cobicistat is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepine C <sub>max</sub> ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor Darunavir Sandoz/ritonavir. Als het noodzakelijk is om Darunavir Sandoz/ritonavir te combineren met carbamazepine, moeten de patiënten gevolgd worden op mogelijke carbamazepine-gerelateerde bijwerkingen. De

		<p>carbamazepineconcentraties moeten gecontroleerd worden en de dosis moet getitreerd worden op een adequate respons. Op basis van de bevindingen kan een verlaging van de carbamazepinedosis met 25% tot 50% nodig zijn bij aanwezigheid van Darunavir Sandoz/ritonavir.</p> <p>Het gebruik van carbamazepine met Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
Clonazepam	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als geboost Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met clonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<p>Paroxetine 20 mg eenmaal daags</p> <p>Sertraline 50 mg eenmaal daags</p>	<p>paroxetine AUC ↓ 39%</p> <p>paroxetine C<sub>min</sub> ↓ 37%</p> <p>paroxetine C<sub>max</sub> ↓ 36%</p> <p># darunavir AUC ↔</p> <p># darunavir C ↔</p> <p>min</p> <p># darunavir C ↔</p> <p>max</p> <p>sertraline AUC ↓ 49%</p> <p>sertraline C<sub>min</sub> ↓ 49%</p> <p>sertraline C<sub>max</sub> ↓ 44%</p> <p># darunavir AUC ↔</p> <p># darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6%</p> <p># darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>In tegenstelling tot deze gegevens met Darunavir Sandoz/ritonavir kan Darunavir Sandoz/cobicistat de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A).</p>	<p>Als antidepressiva gecombineerd worden met geboost Darunavir Sandoz is de aanbevolen benadering een dosistitratie van het antidepressivum op basis van een klinische evaluatie van de respons op het antidepressivum. Daarnaast moeten patiënten op een stabiele dosis van deze antidepressiva bij het begin van een behandeling met geboost Darunavir Sandoz gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum.</p>
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon	Gelijktijdig gebruik van geboost Darunavir Sandoz en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als geboost Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.
<b>ANTIDIABETICA</b>		
Metformine	Niet onderzocht. Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat Darunavir Sandoz gelijktijdig toegediend met cobicistat de plasmaconcentraties van metformine verhoogt. (remming van MATE1)	Zorgvuldige opvolging van de patiënt en aanpassing van de metforminedosis worden aanbevolen bij patiënten die Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat gebruiken. (niet van toepassing voor Darunavir Sandoz samen toegediend met ritonavir)
<b>ANTI-EMETICA</b>		
Domperidon	Niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van domperidon met geboost Darunavir Sandoz is gecontra-

		indiceerd
<b>ANTIMYCOTICA</b>		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen. (inductie van de CYP450-enzymen)  De concentraties van voriconazol kunnen hoger of lager worden wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat. (remming van CYP450-enzymen)	Voriconazol mag niet in combinatie met geboost Darunavir Sandoz worden toegediend, tenzij een evaluatie van de baten/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Niet onderzocht. Geboost Darunavir Sandoz 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 geboden en klinisch monitoren wordt aanbevolen. Wanneer 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 geboost Darunavir Sandoz kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. darunavir AUC <sub>24u</sub> ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek)	
<b>ANTI-JICHTMIDDELEN</b>		
Colchicine	Niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik van colchicine en geboost Darunavir Sandoz kan de blootstelling aan colchicine verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met geboost Darunavir Sandoz wordt aanbevolen de dosis van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is colchicine met geboost Darunavir Sandoz gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
<b>ANTIMALARIAMIDDELEN</b>		
Artemether/Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48 en 60 uur	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisinine AUC ↓ 18% dihydroartemisinine C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinine C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrine C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	De combinatie van geboost Darunavir Sandoz met artemether/lumefantrine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen; door de verhoging in blootstelling aan lumefantrine, moet de combinatie echter met voorzichtigheid worden toegepast.
<b>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>		
Rifampicine Rifapentine	Niet onderzocht. Rifapentine en rifampicine zijn sterke CYP3A-inductoren die een aanzienlijke daling van de concentraties van andere proteaseremmers blijken te	Gelijktijdig gebruik van rifapentine met geboost Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.  Gelijktijdig gebruik van rifampicine

	<p>veroorzaken. Dit kan resulteren in virologisch falen en ontwikkeling van resistentie (inductie van CYP450-enzymen). Bij pogingen de verminderde blootstelling te compenseren door verhoging van de dosis van andere proteaseremmers met een lage dosis ritonavir, werd een hoge frequentie van leverreacties waargenomen met rifampicine.</p>	<p>met geboost Darunavir Sandoz is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Rifabutine 150 mg om de andere dag</p>	<p>rifabutine AUC** ↑ 55% rifabutine Cmin ** ↑ NV **</p> <p>rifabutine Cmax ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir Cmin ↑ 68% darunavir Cmax ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-<i>O</i>-desacetyl-metaboliet)</p> <p>De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien tussen behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met Darunavir Sandoz/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ongeveer 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>-desacetyl-metaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de Cmax een vergelijkbare waarde hield.</p> <p>Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken.</p> <p>(Rifabutine is een inductor en substraat van CYP3A). Een verhoging van de systemische blootstelling aan darunavir werd waargenomen wanneer Darunavir Sandoz samen toegediend met 100 mg ritonavir werd toegediend in combinatie met rifabutine (150 mg om de andere dag).</p>	<p>Een vermindering van de rifabutinedosis met 75% van de gebruikelijke dosis van 300 mg/dag (d.w.z. 150 mg rifabutine om de andere dag) en intensievere controle op bijwerkingen gerelateerd aan rifabutine is vereist bij patiënten die de combinatie met Darunavir Sandoz samen toegediend met ritonavir ontvangen. Bij veiligheidsproblemen moet een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het volgen van de rifabutineconcentraties 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 Sandoz/ritonavir, is de verhoging van de blootstelling aan darunavir in aanwezigheid van rifabutine geen reden voor een dosisaanpassing van Darunavir Sandoz/ritonavir. Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat en rifabutine wordt niet aanbevolen.</p>
<p><b>CYTOSTATICA</b></p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</p>	<p>Niet onderzocht. Verwacht wordt dat geboost Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A)</p>	<p>Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met geboost Darunavir Sandoz, wat mogelijk kan leiden tot toename van bijwerkingen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard</p>

Everolimus Irinotecan		gaan. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica wordt gecombineerd met geboost Darunavir Sandoz.  Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en geboost Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.
<b>ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA</b>		
Quetiapine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat geboost Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het aan quetiapine gerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden (zie rubriek 4.3).
Perfenazine Risperidon Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat geboost Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp)	Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met geboost Darunavir Sandoz.  Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz en lurasidone, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>BËTABLOKKERS</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat geboost Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als geboost Darunavir Sandoz gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers. Een lagere dosis van de bètablokker moet worden overwogen.
<b>CALCIUMKANAALBLOKKERS</b>		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Niet onderzocht. Geboost Darunavir Sandoz 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 geboost Darunavir Sandoz worden toegediend.
<b>CORTICOSTEROÏDEN</b>		
Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	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. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaleerd of intranasaal fluticason toegediend kregen, zijn effecten van systemische corticosteroïden waaronder het Cushing-syndroom en	Gelijktijdig gebruik van geboost Darunavir Sandoz en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder Cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. 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.

	bijniersuppressie gemeld. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de ritonavir plasmaconcentraties zijn niet bekend.  Andere corticosteroiden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig geboost Darunavir Sandoz wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.	Alternatieve corticosteroiden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Dexamethason kan de plasmaconcentraties van darunavir verlagen. (inductie van CYP3A)	Systemisch dexamethason moet met voorzichtigheid worden gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met geboost Darunavir Sandoz.
<b>ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en geboost darunavir kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterkers verlaagt. (inductie van CYP3A)	Indien gelijktijdig toegediend met Darunavir Sandoz en een lage dosis ritonavir moet de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan worden gemonitord.  Gelijktijdig gebruik van Darunavir Sandoz samen toegediend met cobicistat en bosentan, wordt niet aanbevolen.
<b>DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)</b>		
<b>NS3-4A-proteaseremmers</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Geboost Darunavir Sandoz kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van CYP3A en OATP1B)	Gelijktijdig gebruik van geboost Darunavir Sandoz en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan geboost Darunavir Sandoz de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen. (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	Het wordt niet aanbevolen geboost Darunavir Sandoz gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir.
<b>KRUIDENMIDDELEN</b>		
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat sint-janskruid de plasmaconcentraties van darunavir of zijn farmacokinetische versterkers verlaagt. (inductie van CYP450)	Geboost Darunavir Sandoz 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 gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.
<b>HMG-COA REDUCTASEREMMERS</b>		
Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen

	verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met geboost Darunavir Sandoz. (remming van CYP3A)	myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van geboost Darunavir Sandoz met lovastatine en simvastatine, is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↑ 3-4-voudig atorvastatine C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-voudig atorvastatine C <sub>max</sub> ↑ ≈2-voudig # darunavir/ritonavir atorvastatine AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatine C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatine C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> met darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg	Als combinatie van atorvastatine en geboost Darunavir Sandoz gewenst is, wordt aanbevolen te beginnen met een dosis atorvastatine van 10 mg eenmaal daags. De dosis atorvastatine kan geleidelijk worden verhoogd op basis van de klinische respons.
Pravastatine 40 mg enkele dosis	pravastatine AUC ↑ 81% pravastatine C <sub>min</sub> NV pravastatine C <sub>max</sub> ↑ 63% bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen	Als combinatie van pravastatine met geboost Darunavir Sandoz vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis pravastatine en de dosis op te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
Rosuvastatine 10 mg eenmaal daags	rosuvastatine AUC ↑ 48%    rosuvastatine C <sub>max</sub> ↑ 144%       gebaseerd op gepubliceerde gegevens met darunavir/ritonavir rosuvastatine AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatine C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatine C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> met darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg	Als combinatie van rosuvastatine met geboost Darunavir Sandoz vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis rosuvastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
<b>ANDERE LIPIDEN MODIFICERENDE MIDDELEN</b>		
Lomitapide	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat geboost Darunavir Sandoz de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
<b>H2-RECEPTORANTAGONISTEN</b>		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Geboost Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze H2-receptorantagonisten.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal verhoogd zijn bij combinatie met geboost Darunavir Sandoz. (remming van CYP3A)	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden.
Everolimus		Gelijktijdig gebruik van everolimus en geboost Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.
<b>BËTA-AGONISTEN VIA INHALATIE</b>		
Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en geboost darunavir kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en geboost Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico van cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpities en sinustachycardie.

<b>NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID</b>		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) methadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  Darunavir Sandoz/cobicistat kan daarentegen de plasmaconcentraties van methadon verhogen (zie Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat).	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met geboost Darunavir Sandoz gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met geboost Darunavir Sandoz wordt toegediend, kan een dosisaanpassing van methadon nodig zijn. Klinische opvolging is dus aan te raden, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn de onderhoudstherapie aan te passen.
Buprenorfine/naloxon 8/2 mg–16/4 mg eenmaal daags	buprenorfine AUC ↓ 11% buprenorfine C <sub>min</sub> ↔ buprenorfine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorfine C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C <sub>min</sub> NV naloxon C <sub>max</sub> ↔	De klinische relevantie van de verhoging van de farmacokinetische parameters van norbuprenorfine is niet vastgesteld. Mogelijk is het niet nodig de dosis buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met geboost Darunavir Sandoz, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaattoxiciteit.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Op basis van theoretische overwegingen kan geboost Darunavir Sandoz de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz en deze analgetica.
<b>ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN</b>		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags)	drospirenon AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup> ethinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> met darunavir/cobicistat	Bij gelijktijdige toediening van Darunavir Sandoz met een drospirenon-bevattend product is klinische opvolging aanbevolen omwille van mogelijke hyperkaliëmie.
Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags	ethinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> norethindron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> norethindron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> norethindron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> met darunavir/ritonavir	Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met geboost Darunavir Sandoz. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonvervangings therapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.
<b>OPIOÏDE ANTAGONISTEN</b>		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz en naloxegol is gecontra-indiceerd.
<b>FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS</b>		
Voor de behandeling van erectiestoornissen Avanafil Sildenafil	In een interactiestudie # werd een vergelijkbare systemische blootstelling aan sildenafil waargenomen bij enkelvoudige	Gelijktijdig gebruik van avanafil met geboost Darunavir Sandoz is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere

Tadalafil Vardenafil	inname van 100 mg sildenafil alleen en enkelvoudige inname van 25 mg sildenafil toegediend in combinatie met Darunavir Sandoz en een lage dosis ritonavir.	PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met geboost Darunavir Sandoz is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is geboost Darunavir Sandoz te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur, vardenafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 10 mg per 72 uur.
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 geboost Darunavir Sandoz kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen. (remming van CYP3A)	Een veilige en doeltreffende dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met geboost Darunavir Sandoz 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 geboost Darunavir Sandoz en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met geboost Darunavir Sandoz wordt niet aanbevolen.
<b>PROTONPOMPREMERS</b>		
Omeprazol 20 mg eenmaal daags	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Geboost Darunavir Sandoz kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers.
<b>SEDATIVA/HYPNOTICA</b>		
Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam	Niet onderzocht. Sedativa/hypnotica worden uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdig gebruik met geboost Darunavir Sandoz kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de concentratie van deze geneesmiddelen.	Klinische opvolging wordt aanbevolen als geboost Darunavir Sandoz wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica moet worden overwogen.
Midazolam (parenteraal) Zolpidem	Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met geboost Darunavir Sandoz 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.	Als parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met geboost Darunavir Sandoz, moet dat plaatsvinden op afdeling intensieve zorgen (ICU) 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 moet worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend.

Midazolam (oraal) Triazolam		Geboost Darunavir Sandoz met triazolam of oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>BEHANDELING VOOR VOORTIJDIGE EJACULATIE</b>		
Dapoxetine	Niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van geboost Darunavir Sandoz met dapoxetine is gecontra-indiceerd.
<b>UROLOGISCHE MIDDELEN</b>		
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 Posologie).

† De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van darunavir met 100 mg ritonavir en een andere HIV PI (bv.(fos)amprenavir 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 tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Wanneer wordt besloten antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van hiv-infectie bij zwangere vrouwen en bijgevolg voor het verlagen van het risico op verticale transmissie van hiv op de pasgeborene, moet in het algemeen rekening worden gehouden met de bevindingen van dieronderzoek alsook 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. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe schadelijke effecten wat betreft de dracht, embryonale/foetale ontwikkeling, het werpen of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

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

Behandeling met darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubriek 5.2), wat gepaard kan gaan met een verhoogd risico op falen van de behandeling en een verhoogd risico op transmissie van hiv naar het kind. Therapie met Darunavir Sandoz/cobicistat dient niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met Darunavir Sandoz/cobicistat moeten overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of darunavir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Onderzoeken bij ratten hebben uitgewezen dat darunavir in de melk wordt uitgescheiden en dat hoge concentraties (1.000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit bij de nakomelingen.

Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten vrouwen geïnstrueerd worden geen borstvoeding te geven zolang ze Darunavir Sandoz innemen.

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

hiv geen borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

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

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma (met N=2.613 behandelingservaren personen die begonnen met een behandeling met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags), had 51,3% van de deelnemers minstens één bijwerking. De gemiddelde duur van de totale behandeling was 95,3 weken. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies werden gemeld en die spontaan werden gemeld, zijn diarree, misselijkheid, uitslag, hoofdpijn en braken. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn acuut nierfalen, myocardinfarct, immuunrestitutie-ontstekingsyndroom, trombocytopenie, osteonecrose, diarree, hepatitis en pyrexie.

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

Tijdens de klinische fase-III-studie GS-US-216-130 met darunavir/cobicistat (N=313 therapienaïeve en behandelingservaren personen) ondervond 66,5 % van de personen minstens één bijwerking. De gemiddelde duur van de behandeling was 58,4 weken. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, waren diarree (28%), misselijkheid (23%) en uitslag (16%). Ernstige bijwerkingen zijn diabetes mellitus, (geneesmiddel)overgevoeligheid, immuunrestitutie-ontstekingsyndroom, uitslag en braken.

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

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

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

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentiecategorie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
soms	herpes simplex
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
soms	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
zelden	verhoogd aantal eosinofielen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
soms	Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom, (geneesmiddel)overgevoeligheid
<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	visusstoornis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
soms	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op elektrocardiogram, 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>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree
vaak	braken, misselijkheid, buikpijn, gestegen serumamylase, dyspepsie, opgezette buik, flatulentie
soms	pancreatitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, afteuze stomatitis, kokhalzen, droge mond, abdominaal ongemak, obstipatie, toegenomen lipase, oprispingen, orale dysesthesie
zelden	stomatitis, hematemese, cheilitis, droge lip, beslagen tong
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak	verhoogd alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, verhoogd transaminase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd serumbilirubine, verhoogd serum-alkalische fosfatase, verhoogd gamma-glutamyltransferase
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
vaak	uitslag (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire en erythemateuze en jeukende uitslag), pruritus
soms	angio-oedeem, gegeneraliseerde uitslag, allergische dermatitis, urticaria, eczeem, erytheem, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, alopecia, acne, droge huid, nagelpigmentatie
zelden	DRESS, syndroom van Stevens Johnson, erythema multiforme, dermatitis, seborroïsche dermatitis, huidletsel, xeroderma
niet bekend	toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
soms	myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, verhoogd serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, verhoogd creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nocturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring
zelden	kristal-nefropathie <sup>s</sup>

<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	erectiestoornissen, gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	asthenie, vermoeidheid
soms	koorts, pijn op de borst, perifeer oedeem, malaise, zich warm voelen, prikkelbaarheid, pijn
zelden	koude rillingen, vreemd gevoel, xerosis

§ Bijwerking waargenomen in de post-marketingsetting. Volgens de richtlijn Samenvatting van de productkenmerken (Revisie 2, September 2009), werd de frequentie van deze bijwerking in de post-marketingsetting vastgesteld met gebruik van de 'Regel van 3'.

*Bijwerkingen waargenomen met darunavir/cobicistat bij volwassen patiënten*

<b>Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentie categorie</b>	<b>Bijwerking</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
vaak	(geneesmiddel)overgevoeligheid
soms	immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	anorexie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
<i>Psychische stoornissen</i>	
vaak	abnormale dromen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree, misselijkheid
vaak	braken, abdominale pijn, abdominale distensie, dyspepsie, flatulentie, pancreasenzymen verhoogd
soms	pancreatitis acuut
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak	leverenzym verhoogd
soms	hepatitis*, cytolytische hepatitis*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
zeer vaak	uitslag (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire, erythemateuze, jeukende uitslag, gegeneraliseerde uitslag en allergische dermatitis)
vaak	angio-oedeem, pruritus, urticaria
zelden	geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen*, syndroom van Stevens Johnson*
niet bekend	toxische epidermale necrolyse*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem*
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>	
Vaak	myalgie

Soms	osteonecrose*
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
zelden	kristal-nefropathie*§
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	gynaecomastie*
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	vermoeidheid
soms	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	
vaak	verhoogd bloedcreatinine

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

§ Bijwerking waargenomen in de post-marketingsetting. Volgens de richtlijn Samenvatting van de productkenmerken (Revisie 2, September 2009), werd de frequentie van deze bijwerking in de post-marketingsetting vastgesteld met gebruik van de 'Regel van 3'.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Uitslag*

Uitslag was in klinische studies meestal mild tot matig van aard, trad vaak op binnen de eerste vier behandelweken en verdween bij voortzetting van de inname. Bij ernstige huidreactie, zie de waarschuwing in rubriek 4.4. In een studie met één groep waarin darunavir 800 mg eenmaal daags in combinatie met cobicistat 150 mg eenmaal daags en andere antiretrovirale middelen werd onderzocht, stopte 2,2% van de patiënten met de behandeling als gevolg van uitslag.

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van raltegravir bij behandelingservaren patiënten werd uitslag, 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. Uitslag door de onderzoeker beoordeeld als geneesmiddelgerelateerd, kwam in vergelijkbare mate voor. Het aantal voor blootstelling gecorrigeerde gevallen van uitslag (alle oorzaken) was respectievelijk 10,9, 4,2 en 3,8 per 100 patiëntjaren; voor geneesmiddelgerelateerde uitslag was dit respectievelijk 2,4, 1,1 en 2,3 per 100 patiëntjaren. De in klinische studies waargenomen uitslag was mild tot matig van aard 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).

#### *Musculoskeletale afwijkingen*

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

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

#### *Immuunrestitutie-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 auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### *Bloedingen bij hemofiliepatiënten*

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

#### Pediatrische patiënten

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

- 80 ART-behandelingservaren, 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-behandelingservaren, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar en met een lichaamsgewicht van 10 kg tot < 20 kg (16 deelnemers van 15 kg tot < 20 kg) die darunavir suspensie voor oraal gebruik kregen toegediend met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.
- 12 ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die darunavir tabletten kregen toegediend samen met een lage dosis ritonavir eenmaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 5.1).

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

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

#### Andere speciale populaties

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

Van de 1.968 behandelingservaren 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

De ervaring met acute overdosering bij mensen met darunavir samen toegediend met

cobicistat of een lage dosis ritonavir is beperkt. Eenmalige doseringen tot 3.200 mg van darunavir alleen - als drank - en tot 1.600 mg van de tabletformulering van darunavir in combinatie met ritonavir zijn aan gezonde vrijwilligers toegediend zonder schadelijke symptomatische effecten

Er is geen specifiek antidotum voor een overdosering met Darunavir Sandoz. De behandeling van overdosering met Darunavir Sandoz bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand van de patiënt. Aangezien darunavir voor een groot deel eiwitgebonden is, is het onwaarschijnlijk dat middels dialyse een significante hoeveelheid van de werkzame stof verwijderd kan worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

#### Antivirale activiteit *in vitro*

Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyten/macrofagen met mediane 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  $\mu$ M tot  $> 100$   $\mu$ M.

#### Resistentie

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

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

De gegevens uit klinische studies bij ART-behandelingservaren 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  $\leq 10$  bij baseline zijn gevoelig; isolaten met een FC  $> 10$  tot 40 hebben een verlaagde gevoeligheid; isolaten met een FC  $> 40$  zijn resistent (zie Klinische resultaten).

Virussen geïsoleerd uit patiënten op darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags die virologisch falen door rebound ondervonden en 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 <sup>a</sup> , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Personen zonder suppressie ooit	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde baseline/eindpunt genotypes, die bij eindpunt mutaties <sup>b</sup> ontwikkelden, n/N				
Primaire (belangrijke) proteaseremmermutaties	0/43	1/60	0/42	6/28
Proteaseremmers RAM's	4/43	7/60	4/42	10/28
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde baseline/eindpunt fenotypes, die bij eindpunt verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers vertoonden t.o.v. baseline, n/N				
PI				
darunavir amprenavir	0/39	1/58	0/41	3/26
atazanavir indinavir	0/39	1/58	0/40	0/22
lopinavir saquinavir	0/39	2/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	2/57	0/40	1/24
	0/39	1/58	0/40	0/23
	0/39	0/56	0/40	0/22
	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

Er zijn lage percentages van ontwikkeling van resistent hiv-1-virus waargenomen bij ART-naïeve patiënten die voor de eerste keer met darunavir/cobicistat eenmaal daags in combinatie met andere ART worden behandeld, en bij ART-behandelingservaren patiënten zonder darunavir-RAM's die darunavir/cobicistat in combinatie met andere ART toegediend kregen.

De onderstaande tabel toont de ontwikkeling van mutaties in hiv-1-proteases en resistentie tegen proteaseremmers bij gevallen van virologisch falen op het eindpunt in de GS-US-216-130-studie.

GS-US-216-130 Week 48		
	Therapienaïef darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N=295	Behandelingservaren darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N=18
Aantal personen met virologisch falen <sup>a</sup> en gegevens over genotypes die bij eindpunt mutaties <sup>b</sup> ontwikkelen, n/N		
Primaire (belangrijke) proteaseremmer-mutaties	0/8	1/7
Proteaseremmers RAM's	2/8	1/7
Aantal personen met virologisch falen <sup>a</sup> en gegevens over fenotypes die bij eindpunt <sup>c</sup> resistentie tegen proteaseremmers vertonen, n/N		
Hiv-proteaseremmer darunavir amprenavir	0/8	0/7
atazanavir indinavir	0/8	0/7
lopinavir saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7
	0/8	0/7
	0/8	0/7
	0/8	0/7

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

b IAS-USA-lijsten

c In GS-US-216-130 was het fenotype bij baseline niet beschikbaar

#### Kruisresistentie

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

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

#### Klinische resultaten

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

#### Volwassen patiënten

Werkzaamheid van darunavir 800 mg eenmaal daags gelijktijdig toegediend met 150 mg

cobicistat eenmaal daags bij ART-naïeve en met ART-behandelingservaren patiënten  
 GS-US-216-130 is een open-label, fase-III-studie met één groep ter evaluatie van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van darunavir met cobicistat bij 313 met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten (295 therapienaïef en 18 behandelingservaren). Deze patiënten ontvingen 800 mg darunavir eenmaal daags in combinatie met 150 mg cobicistat eenmaal daags met een achtergrondregime bestaande uit 2 actieve NRTI's, geselecteerd door de onderzoeker.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die aan deze studie konden deelnemen, hadden bij screening een genotype dat geen darunavir-RAM's vertoonde en hadden in het plasma  $\geq 1000$  hiv-1 RNA-kopieën per ml. De onderstaande tabel toont de gegevens over de werkzaamheid uit de analyses na 48 weken uit de GS-US-216-130-studie.

	GS-US-216-130		
<i>Resultaten in week 48</i>	Therapienaïef darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=295	Behandelingservaren darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=18	Alle patiënten darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=313
< 50 hiv-1-RNA kopieën/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
gemiddelde verandering in hiv-1-RNA log t.o.v. baseline (log10 kopieën/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. baseline <sup>b</sup>	+174	+102	+170

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

b Op basis van Last Observation Carried Forward

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

Het bewijs van werkzaamheid van darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg eenmaal daags is gebaseerd op de 192-weken-analyse van de gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label fase-III-studie *ARTEMIS* bij ART-naïeve patiënten, geïnfecteerd met hiv-1, waarbij darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg per dag (in een schema met inname tweemaal daags of in een schema met inname eenmaal daags). Beide groepen gebruikten een vast achtergrondregime, bestaande uit tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags en emtricitabine 200 mg eenmaal daags.

De onderstaande tabel toont de gegevens over de werkzaamheid uit de 48-weken- en de 96-weken-analyse van de *ARTEMIS*-studie:

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

bij aanvang Hiv-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
bij aanvang Hiv-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Aantal CD4+- cellen bij aanvang < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Aantal CD4+- cellen bij aanvang ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
mediane verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. aanvang (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

a Gegevens gebaseerd op analyses na 48 weken

b Gegevens gebaseerd op analyses na 96 weken

c Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

e Non-completers zijn geregistreerd als failures: patiënten die voortijdig zijn gestopt, zijn geregistreerd met een verandering gelijk aan 0

Non-inferioriteit in de virologische respons op de behandeling met darunavir/ritonavir - gedefinieerd als het percentage patiënten met hiv-1-RNA in plasma < 50 kopieën/ml - werd in de 48-weken-analyse (bij de vooraf vastgestelde 12%-grens voor non-inferioriteit) aangetoond voor zowel de intent-to-treat-populatie (ITT) als de per-protocol-populatie (OP). Deze resultaten werden bevestigd in de analyses van de gegevens van de behandeling na 96 weken in de ARTEMIS-studie. Deze resultaten bleven in de ARTEMIS-studie behouden tot 192 weken behandeling.

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

**ODIN** is een gerandomiseerde, open-label fase-III-studie waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde, ART-behandelingservaren 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 groepen werd een geoptimaliseerd achtergrondregime (OBR) van ≥ 2 NRTI's gebruikt.

ODIN			
Resultaten	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags + OBR N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=296	Verskil tussen behandelingen (95% BI van het verschil)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Hiv-1-RNA bij aanvang (kopieën/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Aantal CD4+-cellen			

bij aanvang (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 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	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type B	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type AE Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Overig <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
gemiddelde verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. aanvang (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5d (-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 mg/100 mg eenmaal daags niet inferieur te zijn (bij de vooraf vastgestelde 12%-grens voor non-inferioriteit) in vergelijking met darunavir/ritonavir 600 mg/100 mg tweemaal daags, zowel voor de ITT- als voor de OP-populaties.

Darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg eenmaal daags bij ART-behandelingservaren patiënten mag niet worden gebruikt bij patiënten met een of meer mutaties die met darunavir-resistentie zijn geassocieerd (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën/ml of met <100 x 10<sup>6</sup> CD4+-cellen/l (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B.

### Pediatrie patiënten

*ART-naïeve pediatrie patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg* **DIONE** is een open-label, fase-II-studie waarin de farmacokinetiek, de veiligheid, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van darunavir samen met een lage dosis ritonavir werden onderzocht bij 12 ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde pediatrie patiënten van 12 tot jonger dan 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. Deze patiënten kregen darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De virologische respons werd gedefinieerd als een daling van de plasma-hiv-1-RNA viral load van ten minste 1,0 log<sub>10</sub> ten opzichte van baseline.

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

- a Registraties volgens het TLOVR-algoritme.
- b Non-completers zijn geregistreerd als falen: patiënten die voortijdig zijn gestopt zijn geregistreerd met een verandering gelijk aan 0.

In de open-label, Fase II/III-studie GS-US-216-0128 werden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van darunavir 800 mg en cobicistat 150 mg (toegediend als afzonderlijke

tabletten) en minimaal 2 NRTI's onderzocht bij 7 met hiv-1 geïnfecteerde, voorbehandelde adolescenten met virale suppressie met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. De patiënten stonden op een stabiel antiretroviraal regime (gedurende minstens 3 maanden), bestaande uit darunavir toegediend met ritonavir in combinatie met 2 NRTI's. Ze werden van ritonavir overgezet op cobicistat 150 mg eenmaal daags en gingen door met darunavir (N=7) en 2 NRTI's.

<b>Virologische resultaten bij ART-voorbehandelde adolescenten met virale suppressie in week 48</b>	
GS-US-216-0128	
Resultaten in week 48	Darunavir/cobicistat + minimaal 2 NRTI's (N=7)
HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml volgens FDA snapshotmethode	85.7% (6)
CD4+ percentage, mediane verandering t.o.v. baseline <sup>a</sup>	-6.1%
Aantal CD4+-cellen, mediane verandering t.o.v. baseline <sup>a</sup>	-342 cellen/mm <sup>3</sup>

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

Voor bijkomende resultaten van klinische studies bij ART-ervaren volwassenen en pediatrische patiënten, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken voor darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg tabletten en 100 mg/ml orale suspensie.

#### *Zwangerschap en postpartum*

Darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) in combinatie met een achtergrondregime werd geëvalueerd in een klinische studie bij 36 zwangere vrouwen (18 in elke groep) tijdens het tweede en het derde trimester en postpartum. De virologische respons bleef gedurende de hele studieperiode in beide groepen 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 cobicistat of ritonavir, zijn onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten. De blootstelling aan darunavir was bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten hoger dan bij gezonde proefpersonen. De toegenomen blootstelling aan darunavir bij hiv-1-patiënten, in vergelijking met gezonde proefpersonen, kan verklaard worden door de hogere concentraties van  $\alpha$ 1-zuur glycoproteïne bij hiv-1-patiënten, wat leidt tot een sterkere binding van darunavir aan  $\alpha$ 1-zuur glycoproteïne in het plasma, en daardoor tot hogere plasmaconcentraties.

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

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

### Absorptie

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

De absolute orale biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis van 600 mg darunavir alleen was ongeveer 37% en steeg tot ongeveer 82% in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags. Het 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 (zie rubriek 4.4).

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

#### Distributie

Darunavir is voor ongeveer 95% gebonden aan plasma-eiwitten. Darunavir bindt hoofdzakelijk aan  $\alpha$ 1-zuur glycoproteïne in het plasma.

Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van darunavir alleen  $88,1 \pm 59,0$  l (gemiddelde  $\pm$  SD). Dit nam toe tot  $131 \pm 49,9$  l (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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>C-darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis van <sup>14</sup>C-darunavir worden teruggevonden in respectievelijk feces en urine. Ongeveer 41,2% en 7,7% van de toegediende dosis darunavir werd onveranderd uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van darunavir was ongeveer 15 uur bij combinatie met ritonavir.

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

#### Speciale populaties

##### *Pediatrische patiënten*

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir tweemaal daags bij 74 behandelingservaren pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar, met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg, liet zien dat de toegediende, op gewicht gebaseerde dosis van darunavir/ritonavir resulteerde in een blootstelling aan darunavir 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 behandelingservaren 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 bij volwassenen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal per dag kregen toegediend (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 leidt tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen. Daarom mag dezelfde eenmaal daagse dosering gebruikt worden bij behandelingservaren 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 behandelingservaren pediatrie 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 bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal per dag kregen toegediend (zie rubriek 4.2).

Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstellingen aan darunavir bij pediatrie patiënten met leeftijden van 3 tot < 18 jaar de blootstellingen aan darunavir zoals waargenomen in de klinische studies. Dit maakte het mogelijk doseringsschema's met eenmaal daagse inname van darunavir/ritonavir op basis van het lichaamsgewicht vast te stellen voor pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg die ofwel ART-naïef zijn, ofwel behandelingservaren zijn, geen DRV-RAM's\* hebben en in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en  $\geq 100 \times 10^6$  CD4+-cellen/l hebben (zie rubriek 4.2).

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

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

	<b>Volwassenen in studie GS-US-216-0130, week 24 (Referentie)<sup>a</sup> Gemiddelde (%CV) Geometrisch "least-square" gemiddelde</b>	<b>Adolescenten in studie GS-US-216-0128, dag 10 (Test)<sup>b</sup> Gemiddelde (%CV) Geometrisch "least-square" gemiddelde</b>	<b>Ratio van geometrisch "least-square" gemiddelde (90%-BI) (Test/Referentie)</b>
N	60 <sup>e</sup>	7	
<b>DRV PK-parameter</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>COBI PK-parameter</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

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

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

- <sup>c</sup> N=59 voor AUC<sub>tau</sub> en C<sub>tau</sub>.
- <sup>d</sup> Concentratie bij pre-dosis (0 uur) werd gebruikt als surrogaat voor de concentratie bij 24 uur om AUC<sub>tau</sub> en C<sub>tau</sub> in studie GS-US-216-0128 te schatten.
- <sup>e</sup> N=57 en N=5 voor geometrisch “least-square” gemiddelde van C<sub>tau</sub> in respectievelijk studie GS-US-216-0130 en studie GS-US-216-0128.

#### *Ouderen*

Populatiefarmacokinetische analyse van hiv-patiënten wees uit dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk verschilt binnen de onderzochte leeftijdsgroep (18 tot 75 jaar) bij met hiv geïnfecteerde patiënten (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 <sup>14</sup>C-darunavir met ritonavir toonde aan dat ongeveer 7,7% van de toegediende dosis van darunavir onveranderd wordt uitgescheiden in de urine.

Hoewel darunavir niet werd bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie, toonde een populatiefarmacokinetische analyse aan dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk werd veranderd bij hiv-patiënten met matige 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 darunavir, samen met ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags, werd aangetoond dat de totale plasmaconcentraties van darunavir bij deelnemers met milde (Child-Pugh klasse A, n=8) en matige (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.

<b>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</b>			
<b>Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)</b>	<b>Tweede zwangerschapstrimester (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>Derde zwangerschapstrimester (n=12)</b>	<b>Postpartum (6-12 weken) (n=12)</b>
C <sub>max</sub> , ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC <sub>12h</sub> , ng.u/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
--------------------	-------------	---------------	---------------

<sup>a</sup> n=11 voor AUC<sub>12h</sub>

<b>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</b>			
<b>Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)</b>	<b>Tweede zwangerschapstrimester (n=17)</b>	<b>Derde zwangerschapstrimester (n=15)</b>	<b>Postpartum (6-12 weken) (n=16)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC <sub>24h</sub> , ng.u/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<sub>12h</sub> 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<sub>12h</sub> en  $C_{\min}$  van totaal darunavir respectievelijk 18% en 16% lager en 2% hoger dan postpartum.

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de totale darunavir  $C_{\max}$ , AUC<sub>24h</sub> en  $C_{\min}$  respectievelijk 33%, 31% en 30% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de totale darunavir waarden voor de  $C_{\max}$ , AUC<sub>24h</sub> en  $C_{\min}$  respectievelijk 29%, 32% en 50% lager dan postpartum.

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir. Bij vrouwen die darunavir/cobicistat kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de totale darunavir  $C_{\max}$ , AUC<sub>24h</sub> en  $C_{\min}$  respectievelijk 49%, 56% en 92% lager dan postpartum; tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de totale darunavir waarden voor de  $C_{\max}$ , AUC<sub>24h</sub> en  $C_{\min}$  respectievelijk 37%, 50% en 89% lager dan postpartum. De ongebonden fractie was ook substantieel afgenomen, met onder andere een daling van de  $C_{\min}$ -spiegels met ongeveer 90%. De hoofdoorzaak van deze lage blootstellingen is een duidelijke daling van de blootstelling aan cobicistat als gevolg van met zwangerschap gepaard gaande enzyminductie (zie onder).

<b>Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum</b>			
<b>Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)</b>	<b>Tweede zwangerschapstrimester (n=7)</b>	<b>Derde zwangerschapstrimester (n=6)</b>	<b>Postpartum (6-12 weken) (n=6)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
AUC <sub>24h</sub> , ng.u/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{\min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

De blootstelling aan cobicistat was lager tijdens de zwangerschap, wat mogelijk kan leiden tot een sub-optimale boostende werking van darunavir. Tijdens het tweede zwangerschapstrimester waren de  $C_{\max}$ , AUC<sub>24h</sub>, and  $C_{\min}$  van cobicistat respectievelijk 50%, 63% en 83% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de  $C_{\max}$ , AUC<sub>24h</sub>, and  $C_{\min}$  van cobicistat respectievelijk 27%, 49% en 83% 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. Er werd een variabele maar beperkte daling van de parameters van rode bloedcellen waargenomen, samen met stijgingen in de geactiveerde partiële tromboplastinetijd.

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

In een onderzoek bij ratten nam het aantal corpora lutea en het aantal innestelingen af als er sprake was van toxiciteit bij het moederdier. Verder waren er geen effecten op het paargedrag of de vruchtbaarheid met darunavir tot 1.000 mg/kg/dag en de blootstellingsconcentraties onder die (AUC - 0,5 maal) bij mensen bij de klinisch aanbevolen dosis. Voor dezelfde doseringen was er bij ratten en konijnen geen teratogeniciteit met darunavir alleen, en bij combinatie met ritonavir ook niet bij muizen. 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:

Microkristallijne cellulose (E 460)

Crospovidon (type A) (E 1202)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E 551)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Tabletomhulling:

Polyvinylalcohol (E 1203)

Titaandioxide (E 171)

Macrogol (3350) (E 1521)

Talk (E553b)

Rood ijzeroxide (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Voor blisterverpakkingen: 2 jaar

Voor flessen: 30 maanden

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakking:

Bewaren beneden 30°C.

Fles:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in HDPE-flessen met polypropyleen (PP), kindveilige dop, in aluminium-PVC/PE/PVDC geperforeerde blisterverpakkingen of in aluminium-PVC/PE/PVDC geperforeerde blisterverpakkingen met eenheidsdoses.

Verpakkingsgrootte:

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

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

Blisterverpakking met eenheidsdoses: 30x1 filmomhulde tabletten

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

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

Blisterverpakking: BE509084  
Fles: BE509093

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2017

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

Datum van goedkeuring: 05/2023