

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten

Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir.

Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten:

Geelbruine, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met aan één kant een markering S1 gegraveerd.
Afmeting tablet: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten:

Bruinachtig rode, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met aan één kant een markering S3 gegraveerd. Afmeting tablet: 20 x 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

stoppen zonder overleg met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Het interactieprofiel van darunavir hangt ervan af of ritonavir als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. Darunavir kan daarom verschillende contra-indicaties en aanbevelingen hebben voor gelijktijdige medicatie, afhankelijk van het feit of de substantie is versterkt met ritonavir (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Dosering

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

Dit product is enkel beschikbaar als filmomhulde tabletten en is dus niet geschikt voor gebruik bij patiënten die niet in staat zijn intacte tabletten in te slikken, bijvoorbeeld jonge kinderen. Voor gebruik bij deze patiënten moeten meer geschikte formuleringen die darunavir bevatten op hun beschikbaarheid worden gecontroleerd.

ART-naïeve volwassen patiënten

Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags ingenomen met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel. Darunavir Krka 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen.

ART-voorbehandelde volwassen patiënten

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Voor ART-voorbehandelde volwassenen die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en $\geq 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.1), kan een schema van 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt. Darunavir Krka 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen.
- Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op het hiv-1-genotype niet beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema 600 mg tweemaal daags, in te nemen met ritonavir 100 mg tweemaal daags en met voedsel. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Krka 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 kg)

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

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

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Bij ART-voorbehandelde patiënten die geen DRV-RAM's* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en $\geq 100 \times 10^6$ CD4+-cellen /l (zie rubriek 4.1), kan een doseringsschema van 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt. Darunavir Krka 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen. De dosis van een andere farmacokinetische versterker die met darunavir kan worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar is niet vastgesteld.
- Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op het hiv-1-genotype niet beschikbaar is, is het aanbevolen doseringsschema beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Krka 600 mg tabletten.

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

Advies over gemiste doses

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

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

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

Speciale populaties

Oudere personen

Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en derhalve dient darunavir bij deze leeftijdsgroep met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

Darunavir Krka 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).

Voor dosisaanbevelingen bij pediatrische patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Krka 600 mg tabletten.

Zwangerschap en postpartum

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

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/cobicistat niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met darunavir/cobicistat overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.4 en 4.6). Darunavir/ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

Wijze van toediening

Patiënten dienen de instructie te krijgen darunavir in te nemen met één lage dosis ritonavir binnen

30 minuten na een maaltijd. Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

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

Gelijktijdige toediening met een van de volgende geneesmiddelen vanwege de verwachte daling in plasmaconcentraties van darunavir, ritonavir en 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)
- de sterke CYP3A-inducerende middelen rifampicine en kruidenpreparaten met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdige toediening zal naar verwachting de plasmaconcentraties van darunavir, ritonavir en cobicistat verlagen, hetgeen 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 inductie van CYP3A dan darunavir *geboost* met ritonavir. Gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A-inducerende middelen is gecontra-indiceerd, aangezien deze de blootstelling aan cobicistat en darunavir kunnen verminderen, hetgeen 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 waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, gecontra-indiceerd (dit geldt voor darunavir *geboost* met ofwel ritonavir ofwel cobicistat). Deze werkzame stoffen zijn onder andere:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

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

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

ART-voorbehandelde patiënten - eenmaaldaagse dosering

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

Pediatrische patiënten

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

Zwangerschap

Darunavir/ritonavir mag 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/cobicistat niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met darunavir/cobicistat overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.6). Darunavir gegeven met een lage dosis ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

Oudere personen

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

Ernstige huidreacties

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met darunavir/ritonavir (N=3063) zijn ernstige huidreacties, die vergezeld kunnen zijn van koorts en/of verhoging van transaminasen, gemeld bij 0,4% van de patiënten. DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en Stevens-johnsonsyndroom zijn zelden (< 0,1%) gemeld, en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met darunavir dient onmiddellijk te worden stopgezet als zich klachten of symptomen van ernstige huidreacties ontwikkelen. Dat zijn onder andere ernstige huiduitslag of huiduitslag gepaard met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, laesies in de mond, conjunctivitis, hepatitis en/of eosinofilie.

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

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

Levertoxiciteit

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

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

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

Patiënten met gelijktijdig aanwezige aandoeningen

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van darunavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige leverstoornissen. Daarom is darunavir gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Door een toename van de plasmaconcentraties van ongebonden darunavir dient darunavir bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen voor darunavir/ritonavir nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien darunavir en ritonavir zich sterk binden aan plasma-eiwitten, is het onwaarschijnlijk dat ze in belangrijke mate worden geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse. Daarom zijn bij deze patiënten geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen vereist (zie rubrieken 4.2 en 5.2). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten (zie

rubriek 4.2).

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

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

Patiënten met hemofilie

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

Gewicht en metabole parameters

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

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel wordt beschouwd (onder meer gebruik van corticosteroïden, consumptie van alcohol, ernstige immunosuppressie, hogere Body Mass Index), zijn er gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (ARCT). Patiënten moet geadviseerd worden medisch advies te vragen in geval van gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of bewegingsproblemen.

Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom

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

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

Interacties met geneesmiddelen

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

Farmacokinetische versterker en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

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 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 kan leiden tot een suboptimale C_{\min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir, dient het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Krka 600mg 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 daarom 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 een invloed op de blootstelling aan darunavir (ritonavir als farmacokinetische versterker)

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

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

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

Darunavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door CYP3A, en gelijktijdige toediening met CYP3A-inducerende middelen kan daarom leiden tot subtherapeutische plasmablootstelling aan darunavir. Darunavir *geboost* met cobicistat is gevoeliger voor CYP3A-inductie dan darunavir *geboost* met ritonavir: gelijktijdige toediening van darunavir/cobicistat met geneesmiddelen die CYP3A sterk induceren (bijv. sint-janskruid, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van darunavir/cobicistat met zwakke tot matige CYP3A-inducerende middelen (bijv. efavirenz, etravirine, nevirapine, fluticason en bosentan) wordt niet aanbevolen (zie de interactietabel hieronder).

Voor gelijktijdige toediening met sterk CYP3A4-remmende middelen zijn dezelfde aanbevelingen van toepassing, ongeacht of darunavir wordt *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 van 600 mg darunavir werd toegediend in combinatie met 100 mg ritonavir tweemaal daags. Darunavir mag dan ook alleen maar worden gebruikt in combinatie met een farmacokinetische versterker (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de cytochromen CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, toonde een toegenomen activiteit aan van CYP2C9 en CYP2C19 en een inhibitie van de activiteit van CYP2D6, in aanwezigheid van darunavir/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 (bijv. dabigatranetexilaat, digoxine, statines en bosentan; zie de interactietabel hieronder).

Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir geboost met cobicistat

De aanbevelingen met betrekking tot substraten van CYP3A4, CYP2D6, P-glycoproteïne, OATP1B1 en OATP1B3 voor darunavir *geboost* met ritonavir zijn ook van toepassing op darunavir *geboost* met cobicistat (zie de contra-indicaties en de aanbevelingen in de betreffende alinea 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.

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

Het interactieprofiel van darunavir hangt af van of ritonavir of cobicistat als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. Voor darunavir kunnen daarom verschillende aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt *geboost* met ritonavir 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% ('ND': niet vastgesteld).

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

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

INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening
ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV		
<i>Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C_{24h} \downarrow 38% dolutegravir C_{max} \downarrow 11%	<i>Geboost</i> darunavir en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassing worden

	darunavir ↔* * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens.	gebruikt.
Raltegravir	Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken.	Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. <i>Geboost</i> darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir.
<i>Hiv nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's)</i>		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	<i>Geboost</i> darunavir en didanosine, kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; derhalve moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na <i>geboost</i> darunavir, dat met voedsel wordt gegeven.
Tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags [†]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op transport van MDR-1 in de niertubuli)	Opvolging van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als <i>geboost</i> darunavir gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen. Darunavir, samen toegediend met cobicistat, vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van tenofovirdisoproxil.
Emtricitabine/tenofovir-alafenamide	Tenofoviralafenamide ↔ Tenofovir ↑	De aanbevolen dosis van emtricitabine/tenofovir- alafenamide is 200/10 mg eenmaal daags als het wordt gebruikt met <i>geboost</i> darunavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht voor deze	<i>Geboost</i> darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's. darunavir, samen toegediend met cobicistat, vermindert de creatinineklaring. Raadpleeg rubriek 4.4 als de creatinineklaring wordt gebruikt voor dosisaanpassing van emtricitabine of lamivudine.

	geneesmiddelen in combinatie met <i>geboost</i> darunavir.	
<i>Hiv niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz door remming van CYP3A) (↓ darunavir door inductie van CYP3A)	Klinische opvolging van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan efavirenz, kan aangewezen zijn als darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met efavirenz. Efavirenz in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C _{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir/ritonavir, dient het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening met darunavir, samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Etravirine 100 mg tweemaal daags	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C _{min} ↓ 49% etravirine C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine 200 mg tweemaal daags. Gelijktijdige toediening met darunavir, samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C _{min} ↑ 47% nevirapine C _{max} ↑ 18% # darunavir: de concentraties kwamen overeen met eerdere gegevens (↑ nevirapine door remming van CYP3A)	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met nevirapine. Gelijktijdige toediening met darunavir, samen toegediend met cobicistat, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine 150 mg eenmaal daags	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C _{min} ↑ 178% rilpivirine C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	<i>Geboost</i> darunavir en rilpivirine kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
<i>HIV-proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]</i>		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% # darunavir AUC ↔	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met

	<p># darunavir C_{min} ↔</p> <p># darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags in combinatie met atazanavir 300 mg eenmaal daags.</p>	<p>atazanavir. Darunavir, 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>Indinavir 800 mg tweemaal daags</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23%</p> <p>indinavir C_{min} ↑ 125%</p> <p>indinavir C_{max} ↔</p> <p># darunavir AUC ↑ 24%</p> <p># darunavir C_{min} ↑ 44%</p> <p># darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags.</p>	<p>Bij gebruik in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn.</p> <p>Darunavir, 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 1000 mg tweemaal daags</p>	<p># darunavir AUC ↓ 26%</p> <p># darunavir C_{min} ↓ 42%</p> <p># darunavir C_{max} ↓ 17%</p> <p># saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p># saquinavir C_{min} ↓ 18%</p> <p># saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags vergeleken met saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met saquinavir 1000 mg tweemaal daags.</p>	<p>Het wordt niet aanbevolen darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te combineren met saquinavir. Darunavir, 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><i>HIV-proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]</i></p>		

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡]	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 <i>geboost</i> darunavir en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg tweemaal daags	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] gebaseerd op niet-dosisgenormaliseerde waarden	
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg tweemaal daags	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% De concentraties van darunavir/ritonavir kwamen overeen met eerdere gegevens	De dosis van maraviroc dient 150 mg tweemaal daags te zijn als het tegelijk wordt toegediend met <i>geboost</i> darunavir.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat darunavir de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANESTHETICA		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door <i>geboost</i> darunavir.	Door gelijktijdig gebruik met <i>geboost</i> darunavir kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie.
ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA		
Disopyramide Flecaïnone Lidocaïne (systemisch) Mexiletine Propafenon	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt. (remming van CYP3A en/of CYP2D6)	Voorzichtigheid is vereist en opvolging van de therapeutische concentratie, indien mogelijk, wordt aanbevolen voor deze anti-aritmica, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met <i>geboost</i> darunavir.
Amiodaron Bepriidil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine		Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en amiodaron, bepriidil, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Digoxine 0,4 mg enkelvoudige dosis	digoxine AUC ↑ 61% digoxine C _{min} ND digoxine C _{max} ↑ 29%	Gezien de nauwe therapeutische index van digoxine, wordt aanbevolen aan patiënten die

	(↑ digoxine door vermoedelijke remming van P-gp)	worden behandeld met <i>geboost</i> darunavir, in eerste instantie de laagst mogelijke dosis digoxine voor te schrijven. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen, waarbij de algehele klinische toestand van de persoon wordt gevolgd.
ANTIBIOTICUM		
Claritromycine 500 mg tweemaal daags	claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine C _{min} ↑ 174% claritromycine C _{max} ↑ 26% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↑ 1% # darunavir C _{max} ↓ 17% Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met darunavir/ritonavir. (↑ claritromycine door remming van CYP3A en mogelijk van P-gp)	Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met <i>geboost</i> darunavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine voor de aanbevolen dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie.
ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. (remming van CYP3A en/of P-gp).	Het gebruik van <i>geboost</i> darunavir met deze anticoagulantia wordt niet aanbevolen.
Dabigatran Ticagrelor	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met <i>geboost</i> darunavir kan leiden tot een aanzienlijk verhoogde blootstelling aan dabigatran of ticagrelor.	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met dabigatran of ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Clopidogrel	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met <i>geboost</i> darunavir zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van clopidogrel met <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen.

		Het gebruik van andere anti-aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen.
Warfarine	Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden wanneer gecombineerd met <i>geboost</i> darunavir.	Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren bij de combinatie van warfarine met <i>geboost</i> darunavir.
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en zijn farmacokinetische versterker verlagen (inductie van de CYP450-enzymen)	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen. Het gebruik van deze geneesmiddelen met darunavir/cobicistat is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C _{min} ↑ 54% carbamazepine C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor darunavir/ritonavir. Als het noodzakelijk is om darunavir/ritonavir te combineren met carbamazepine, moeten de patiënten gevolgd worden op mogelijke carbamazepine-gerelateerde bijwerkingen. De carbamazepineconcentraties moeten gecontroleerd worden en de dosis moet getitreerd worden op een adequate respons. Op basis van de bevindingen kan een verlaging van de carbamazepinedosis met 25% tot 50% nodig zijn bij aanwezigheid van darunavir/ritonavir. Het gebruik van carbamazepine met darunavir, samen toegediend met cobicistat, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Clonazepam	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig wordt toegediend met clonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetine 20 mg eenmaal daags	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C _{min} ↓ 37% paroxetine C _{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Als antidepressiva gecombineerd worden met <i>geboost</i> darunavir is de aanbevolen benadering een dosistitratie van het antidepressivum op basis van een klinische evaluatie van de

<p>Sertraline 50 mg eenmaal daags</p> <p>Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon</p>	<p>sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↓ 6% # darunavir C_{max} ↔</p> <p>In tegenstelling tot deze gegevens met darunavir/ritonavir kan darunavir/cobicistat de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A).</p> <p>Gelijktijdig gebruik van <i>geboost</i> darunavir en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)</p>	<p>respons op het antidepressivum. Daarnaast moeten patiënten op een vaste dosis van deze antidepressiva bij het begin van een behandeling met <i>geboost</i> darunavir gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum.</p> <p>Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.</p>
ANTIDIABETICA		
Metformine	Niet onderzocht. Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat darunavir, samen toegediend met cobicistat, de plasmaconcentraties van metformine verhoogt. (remming van MATE1)	Zorgvuldige opvolging van de patiënt en aanpassing van de metforminedosis wordt aanbevolen bij patiënten die darunavir, samen toegediend met cobicistat, gebruiken. (niet van toepassing voor darunavir samen toegediend met ritonavir)
ANTI-EMETICA		
Domperidon	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van domperidon met <i>geboost</i> darunavir is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol	<p>Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van CYP450-enzymen)</p> <p>De concentraties van voriconazol kunnen verhogen of verlagen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met darunavir, samen toegediend met cobicistat. (remming van CYP450-enzymen)</p>	Voriconazol mag niet in combinatie met <i>geboost</i> darunavir worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Niet onderzocht. <i>Geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van antimycotica verhogen en posaconazol, isavuconazol, itraconazol of fluconazol	Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen. Wanneer gelijktijdige toediening vereist is, mag de dagelijkse dosis itraconazol niet hoger

Clotrimazol	<p>kunnen de darunavirconcentraties verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)</p> <p>Niet onderzocht. Gelijktijdig systemisch gebruik van clotrimazol en <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek)</p>	liggen dan 200 mg.
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik van colchicine en <i>geboost</i> darunavir kan de blootstelling aan colchicine verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gl)	Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met <i>geboost</i> darunavir wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is colchicine met <i>geboost</i> darunavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48, en 60 uur	<p>artemether AUC ↓ 16%</p> <p>artemether C_{min} ↔</p> <p>artemether C_{max} ↓ 18%</p> <p>dihydroartemisinine AUC ↓ 18%</p> <p>dihydroartemisinine C_{min} ↔</p> <p>dihydroartemisinine C_{max} ↓ 18%</p> <p>lumefantrine AUC ↑ 175%</p> <p>lumefantrine C_{min} ↑ 126%</p> <p>lumefantrine C_{max} ↑ 65%</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 13%</p> <p>darunavir C_{max} ↔</p>	De combinatie van <i>geboost</i> darunavir met artemether/lumefantrine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen; echter door de verhoging in blootstelling aan lumefantrine, moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegepast.
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine Rifapentine	Niet onderzocht. Rifapentine en rifampicine zijn sterke CYP3A-inductoren die een aanzienlijke daling van de concentraties van andere proteaseremmers blijken te veroorzaken. Dit kan resulteren in virologisch falen en ontwikkeling van resistentie (inductie van CYP450-enzymen). Bij pogingen om de verminderde blootstelling te compenseren door verhoging van de dosis	<p>Gelijktijdig gebruik van rifapentine met <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met <i>geboost</i> darunavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

	van andere proteaseremmers met een lage dosis ritonavir, werd een hoge frequentie van leverreacties waargenomen met rifampicine.	
Rifabutine 150 mg om de andere dag	<p>rifabutine AUC^{**} ↑ 55%</p> <p>rifabutine C_{min}^{**} ↑ ND</p> <p>rifabutine C_{max}^{**} ↔</p> <p>darunavir AUC ↑ 53%</p> <p>darunavir C_{min} ↑ 68%</p> <p>darunavir C_{max} ↑ 39%</p> <p>** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-<i>O</i>-desacetylm metaboliet)</p> <p>De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien tussen behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en bij behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ca. tienvoudige verhoging in de dagelijkse blootstelling aan de actieve metaboliet 25-<i>O</i>-desacetyl rifabutine.</p> <p>Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-<i>O</i>-desacetylm metaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de C_{max} 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, 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, samen toegediend met ritonavir, ontvangen. Bij veiligheidsproblemen dient een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het volgen van de rifabutineconcentraties te worden overwogen.</p> <p>De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie, moeten in acht worden genomen.</p> <p>Op basis van het veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir, is de verhoging van de blootstelling aan darunavir in aanwezigheid van rifabutine geen reden voor een dosisaanpassing van darunavir/ritonavir.</p> <p>Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van darunavir, samen toegediend met cobicistat en rifabutine wordt niet aanbevolen.</p>
CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A)	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met <i>geboost</i> darunavir, wat mogelijk kan leiden tot toename

Everolimus Irinotecan		van ongewenste voorvallen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard gaan. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica wordt gecombineerd met <i>geboost</i> darunavir. Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden (zie rubriek 4.3).
Perfenazine Risperidon Thioridazine Lurasidon Pimozide Sertindol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp)	Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen wanneer gelijktijdig toegediend met <i>geboost</i> darunavir. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BÈTABLOKKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers. Een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen.
CALCIUMKANAALBLOKKERS		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Niet onderzocht. <i>Geboost</i> darunavir kan naar verwachting de plasmaconcentraties van calciumkanaalblokkers verhogen. (remming van CYP3A en/of CYP2D6)	Klinische opvolging van de therapeutische werking en bijwerkingen wordt aanbevolen, als deze geneesmiddelen in combinatie met <i>geboost</i> darunavir worden toegediend.
CORTICOSTEROÏDEN		
Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon)	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	Gelijktijdig gebruik van <i>geboost</i> darunavir en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de

	<p>plasmaconcentraties van fluticasonpropionaat significant, terwijl de intrinsieke cortisolspiegels daalden met ongeveer 86% (90%-betrouwbaarheidsinterval 82-89%). Sterkere effecten zijn te verwachten bij inhalatie van fluticason. Systemische effecten van corticosteroiden, waaronder het syndroom van Cushing en bijniersuppressie, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ritonavir en fluticason toegediend via inhalatie of intranasaal. De effecten van een hoge systemische blootstelling aan fluticason op de plasmaconcentraties van ritonavir zijn niet bekend.</p> <p>Andere corticosteroiden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig <i>geboost</i> darunavir wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.</p>	<p>bijnierschorsfunctie.</p> <p>Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroiden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroideneffecten.</p> <p>Alternatieve corticosteroiden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.</p>
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Dexamethason kan de plasmaconcentraties van darunavir verlagen (inductie van CYP3A).	Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met <i>geboost</i> darunavir.
ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterkers verlaagt. (inductie van CYP3A)	Indien gelijktijdig toegediend met darunavir en een lage dosis ritonavir dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord. <p>Gelijktijdig gebruik van darunavir, samen toegediend met cobicistat en bosentan wordt niet aanbevolen.</p>
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	<i>Geboost</i> darunavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van CYP3A en OATP1B)	Gelijktijdig gebruik van <i>geboost</i> darunavir en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan <i>geboost</i> darunavir de blootstelling aan	Het wordt niet aanbevolen <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig toe te dienen met

	glecaprevir en pibrentasvir verhogen. (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	glecaprevir/pibrentasvir.
KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niet onderzocht. Naar verwachting worden de plasmaconcentraties van darunavir of zijn farmacokinetische versterkers door sint-janskruid verlaagd (inductie van CYP450).	<i>Geboost</i> darunavir mag niet gelijktijdig worden gebruikt met producten die sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt reeds sint-janskruid inneemt, moet het sint-janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de <i>viral load</i> worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met <i>geboost</i> darunavir. (remming van CYP3A)	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van <i>geboost</i> darunavir met lovastatine en simvastatine, is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↑ 3-4-voudig atorvastatine C _{min} ↑ ≈5,5-10-voudig atorvastatine C _{max} ↑ ≈2-voudig [#] # darunavir/ritonavir atorvastatine AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatine C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatine C _{min} ND ^Ω ^Ω met darunavir/cobicistat 800/150 mg	Als combinatie van atorvastatine en <i>geboost</i> darunavir gewenst is, wordt aanbevolen te beginnen met een dosis atorvastatine van 10 mg eenmaal daags. De dosis atorvastatine kan geleidelijk worden verhoogd op basis van de klinische respons.
Pravastatine 40 mg enkelvoudige dosis	pravastatine AUC ↑ 81% [¶] pravastatine C _{min} ND pravastatine C _{max} ↑ 63% [¶] bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen	Als combinatie van pravastatine met <i>geboost</i> darunavir vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis pravastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
Rosuvastatine 10 mg eenmaal daags	rosuvastatine AUC ↑ 48% rosuvastatine C _{max} ↑ 144% gebaseerd op gepubliceerde gegevens met	Als combinatie van rosuvastatine met <i>geboost</i> darunavir vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis

	<p>darunavir/ritonavir rosuvastatine AUC ↑ 93%[§] rosuvastatine C_{max} ↑ 277%[§] rosuvastatine C_{min} ND[§] [§] met darunavir/cobicistat 800/150 mg</p>	<p>rosuvastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.</p>
ANDERE ANTILIPAEMICA		
Lomitapide	<p>Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat geboost darunavir de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt. (remming van CYP3A)</p>	<p>Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	<p># darunavir AUC ↔ # darunavir C_{min} ↔ # darunavir C_{max} ↔</p>	<p><i>Geboost</i> darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met H₂-receptorantagonisten.</p>
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Everolimus	<p>Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal verhoogd zijn bij combinatie met <i>geboost</i> darunavir.(remming van CYP3A)</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden. Gelijktijdig gebruik van everolimus en <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen.</p>
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		
Salmeterol	<p>Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van salmeterol en <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie.</p>
NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	<p>R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C_{min} ↓ 15% R(-) methadon C_{max} ↓ 24%</p> <p>darunavir/cobicistat kan daarentegen de plasmaconcentraties van methadon verhogen (zie Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat).</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met <i>geboost</i> darunavir gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met <i>geboost</i> darunavir wordt toegediend, kan een dosisaanpassing van methadon nodig zijn. Klinische opvolging is dus aan te raden, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn om de onderhoudstherapie aan te passen.</p>
Buprenorfine/naloxon 8/2 mg–16/4 mg eenmaal daags	<p>buprenorfine AUC ↓ 11% buprenorfine C_{min} ↔ buprenorfine C_{max} ↓ 8%</p>	<p>De klinische relevantie van de verhoging van de farmacokinetische parameters</p>

	<p>norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine C_{min} ↑ 71% norbuprenorfine C_{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C_{min} ND naloxon C_{max} ↔</p>	<p>van norbuprenorfine is niet vastgesteld. Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met <i>geboost</i> darunavir, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging.</p>
<p>Fentanyl Oxycodon Tramadol</p>	<p>Op basis van theoretische overwegingen kan <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)</p>	<p>Klinische opvolging wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en deze analgetica.</p>
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
<p>Drospirenon-ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags)</p> <p>Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags</p>	<p>drospirenon AUC ↑ 58%^ε drospirenon C_{min} ND^ε drospirenon C_{max} ↑ 15%^ε ethinylestradiol AUC ↓ 30%^ε ethinylestradiol C_{min} ND^ε ethinylestradiol C_{max} ↓ 14%^ε ^ε met darunavir/cobicistat^ε</p> <p>ethinylestradiol AUC ↓ 44%^β ethinylestradiol C_{min} ↓ 62%^β ethinylestradiol C_{max} ↓ 32%^β norethindron AUC ↓ 14%^β norethindron C_{min} ↓ 30%^β norethindron C_{max} ↔^β ^β met darunavir/ritonavir</p>	<p>Als darunavir gelijktijdig wordt toegediend met een product dat drospirenon bevat, wordt aanbevolen de patiënt klinisch op te volgen vanwege de mogelijkheid van hyperkaliëmie.</p> <p>Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met <i>geboost</i> darunavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletie therapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.</p>
OPIOÏDE ANTAGONISTEN		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en naloxegol is gecontra-indiceerd.
FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS		
<p>Voor de behandeling van erectiestoornissen</p> <p>Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p>	<p>In een interactiestudie[#] werd een vergelijkbare systemische blootstelling aan sildenafil waargenomen bij enkelvoudige inname van 100 mg sildenafil alleen en enkelvoudige inname van 25 mg sildenafil toegediend in combinatie met darunavir en een lage dosis ritonavir.</p>	<p>De combinatie van avanafil en <i>geboost</i> darunavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met <i>geboost</i> darunavir is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is <i>geboost</i> darunavir te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur,</p>

		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 <i>geboost</i> darunavir kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen. (remming van CYP3A)	Een veilige en effectieve dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met <i>geboost</i> darunavir is niet vastgesteld. Er is een verhoogde mogelijkheid van bijwerkingen geassocieerd met sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope). Daarom is gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol 20 mg eenmaal daags	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	<i>Geboost</i> darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers.
SEDATIVA/HYPNOTICA		
Buspiron Clorazepaat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteraal) Zolpidem	Niet onderzocht. Sedativa/hypnotica worden uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A. Gelijktijdig gebruik met <i>geboost</i> darunavir kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de concentratie van deze geneesmiddelen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met <i>geboost</i> darunavir kan dit een sterke verhoging veroorzaken van de concentratie van deze benzodiazepine. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijk 3- tot 4-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van midazolam.	Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica dient te worden overwogen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met <i>geboost</i> darunavir, dient dat plaats te vinden op een intensive care afdeling of in een vergelijkbare setting waarin strikte klinische controle en gepaste medische behandeling in geval van een ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie verzekerd zijn. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend.

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

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

[†] De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van darunavir met 100 mg ritonavir en een andere HIV PI (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 tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubriek 5.2), wat 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/cobicistat dient niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met darunavir/cobicistat moeten overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of darunavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Onderzoeken bij ratten hebben uitgewezen dat darunavir in de melk wordt uitgescheiden en dat hoge concentraties (1.000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit. Vanwege zowel de mogelijkheid voor transmissie van hiv als voor bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, mogen moeders onder geen beding borstvoeding geven zolang ze darunavir innemen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van darunavir op de vruchtbaarheid bij de mens.

Darunavir vertoonde geen effect op de paring of de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

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

Darunavir samen toegediend met cobicistat of ritonavir heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen. Er werd echter duizeligheid gemeld bij enkele patiënten die een behandeling kregen waarbij darunavir samen toegediend werd met 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=2613 voorbehandelde personen die begonnen met een behandeling met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags), had 51,3% van de deelnemers minstens één bijwerking. De gemiddelde duur van de totale behandeling was 95,3 weken. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische studies werden gemeld en die spontaan werden gemeld, zijn diarree, nausea, rash, hoofdpijn en braken. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn acuut nierfalen, myocardinfarct, 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 nausea, hetgeen bij therapienaïeve personen vaker werd waargenomen. Dit betrof voornamelijk nausea met milde intensiteit. In de analyse na 192 weken van de therapienaïeve personen die gedurende gemiddeld 162,5 weken werden behandeld met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags, werden geen nieuwe bevindingen vastgesteld op het gebied van de veiligheid.

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Systeem/Orgaanklasse volgens MedDRA Frequentie categorie	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
soms	herpes simplex
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
soms	thrombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
zelden	verhoogd aantal eosinofielen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	

soms	immuunrestitutie-ontstekingsyndroom, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel)
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
soms	hypothyreoïdie, verhoogd serum-thyroid-stimulerend hormoon
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
soms	jicht, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsafname, gewichtstoename, hyperglykemie, insulineresistentie, verlaagd 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	visuele stoornis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
soms	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op elektrocardiogram, tachycardie
zelden	acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, hartkloppingen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms	hypertensie, blozen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
soms	dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
zelden	rinorroe
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree
vaak	braken, nausea, buikpijn, gestegen serumamylase, dyspepsie, opgezette buik, flatulentie
soms	pancreatitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, afteuze stomatitis, kokhalzen, droge mond, abdominaal ongemak, obstipatie, toegenomen lipase, oprispingen, orale dysesthesie
zelden	stomatitis, hematemese, cheilitis, droge lip, beslagen tong

<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak	gestegen alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, gestegen transaminase, gestegen aspartaataminotransferase, gestegen serumbilirubine, gestegen serum-alkalische fosfatase, gestegen gamma-glutamyltransferase
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire en erythemateuze en jeukende uitslag), pruritus
soms	angio-oedeem, gegeneraliseerde rash, allergische dermatitis, netelroos, eczeem, erytheem, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, alopecia, acne, droge huid, nagelpigmentatie
zelden	DRESS, stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, dermatitis, seborroïsche dermatitis, huidletsel, xeroderma
niet bekend	toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
soms	myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, gestegen serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nocturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	erectiele disfunctie, gynecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	asthenie, vermoeidheid
soms	koorts, pijn op de borst, perifeer oedeem, malaise, zich warm voelen, prikkelbaarheid, pijn
zelden	koude rillingen, vreemd gevoel, xerosis

Bijwerkingen waargenomen met darunavir/cobicistat bij volwassen patiënten

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentiecategorie	Bijwerking
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
vaak	(geneesmiddel)overgevoeligheid
soms	immuunrestitutie-ontstekingsyndroom
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	anorexie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
<i>Psychische stoornissen</i>	
vaak	abnormale dromen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree, nausea

vaak	braken, abdominale pijn, abdominale distensie, dyspepsie, flatulentie, pancreasenzymen verhoogd
soms	acute pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak	leverenzym verhoogd
soms	hepatitis*, cytolytische hepatitis*
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
zeer vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire, erythemateuze, jeukende rash, gegeneraliseerde rash en allergische dermatitis)
vaak	angio-oedeem, pruritus, urticaria
zelden	geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen*, stevens-johnsonsyndroom*
niet bekend	toxische epidermale necrolyse*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem*
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
vaak	myalgie
soms	osteonecrose*
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	gynecomastie*
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	vermoeidheid
soms	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	
vaak	bloedcreatinine verhoogd
* Deze bijwerkingen zijn niet gemeld in klinisch onderzoek met darunavir/cobicistat, maar zijn opgemerkt tijdens behandeling met darunavir/ritonavir en zouden ook met darunavir/cobicistat kunnen worden verwacht.	

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Rash

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

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

Metabole parameters

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

Afwijkingen in het bewegingsapparaat

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

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

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

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

Bloedingen bij hemofiliepatiënten

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

Andere bijzondere populaties

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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 tegen een overdosering met darunavir. De behandeling van overdosering met darunavir bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand van de patiënt. Aangezien darunavir sterk gebonden is aan eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot aanzienlijke verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

Deze EC_{50} -waarden liggen ver onder de 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiegrens van 87 μ M tot > 100 μ M.

Resistentie

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

De gegevens uit klinische studies bij ART-voorbehandelde patiënten (de *TITAN*-studie en de gecombineerde analyse van de *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 EC_{50} 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, die bij het begin van de studie gevoelig waren voor tipranavir, bleven in een grote meerderheid van de gevallen na behandeling gevoelig voor tipranavir.

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

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

	ARTEMIS week 192	ODIN week 48		TITAN week 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=298
Totaal aantal gevallen van virologisch falen ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Personen zonder suppressie ooit	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde <i>baseline/endpoint</i> genotypes, die bij eindpunt mutaties ^b ontwikkelden, n/N				
Primaire (belangrijke) PI-mutaties	0/43	1/60	0/42	6/28
PI-RAM's	4/43	7/60	4/42	10/28
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde <i>baseline/endpoint</i> fenotypes, die bij eindpunt verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers vertoonden t.o.v. <i>baseline</i> , n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA-lijsten

Kruisresistentie

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

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

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

Klinische resultaten

Het farmacokinetisch versterkende effect van een farmacokinetische versterker verschillend van darunavir werd geëvalueerd in een Fase I-studie bij gezonde personen die 800 mg darunavir kregen toegediend met 100 mg ritonavir of een andere farmacokinetische versterker, eenmaal daags. De farmacokinetische parameters van darunavir bij *steady state* waren bij het boosten met ritonavir

vergelijkbaar.

Volwassen patiënten

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

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

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

ARTEMIS						
	Week 48 ^a			Week 96 ^b		
Resultaten	darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandelverschil (95%-BI van het verschil)	darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandelverschil (95%-BI van het verschil)
hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml ^c Alle patiënten	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
Met < 100.000 hiv-RNA bij <i>baseline</i>	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
Met ≥ 100.000 hiv-RNA bij <i>baseline</i>	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
Met < 200 CD4+-cellen bij <i>baseline</i>	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
Met ≥ 200 CD4+-cellen bij <i>baseline</i>	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediane verandering t.o.v. <i>baseline</i> in aantal CD4+-cellen (x 10 ⁶ /l) ^e	137	141		171	188	

^a Gegevens gebaseerd op analyses van week 48

^b Gegevens gebaseerd op analyses van week 96

^c Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

^e Non-completer is registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden worden geregistreerd met een verandering van 0

In de analyse van week 48 werd niet-inferioriteit voor de virologische respons op de darunavir/ritonavir-behandeling aangetoond voor zowel de *intent-to-treat*-populatie als de *per-protocol*-populatie, waarbij niet-inferioriteit was gedefinieerd als het percentage patiënten met een

plasma-hiv-1-RNA-waarde van < 50 kopieën per ml (bij de gekozen grens van 12% voor niet-inferioriteit). Deze resultaten werden in de analyses van de gegevens van week 96 in de ARTEMIS-studie bevestigd. Deze resultaten bleven behouden tot 192 weken behandeling in de ARTEMIS-studie.

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

ODIN is een gerandomiseerde, open-label Fase III-studie waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde, ART-voorbehandelde patiënten, waarbij testen op genotyperesistentie bij screening geen darunavir-RAM's lieten zien (d.w.z. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) en de patiënten bij screening >1000 hiv-1-RNA-kopieën per ml hadden. De analyse van de werkzaamheid is gebaseerd op 48 weken behandeling (zie de onderstaande tabel). In beide armen werd een *optimised background regimen* (OBR) van ≥ 2 NRTI's gebruikt.

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

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

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

^d Verschil in gemiddelden

^e Op basis van *Last Observation Carried Forward*

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

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

Pediatrische patiënten

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

DIONE is een open-label, Fase II-studie waarin de farmacokinetiek, de veiligheid, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid van darunavir samen met een lage dosis ritonavir werden onderzocht bij 12 ART-naïeve hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 12 tot jonger dan 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg. Deze patiënten kregen darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen. De virologische respons werd gedefinieerd als een daling van de plasma-hiv-1-RNA-*viral load* van ten minste 1,0 log₁₀ ten opzichte van *baseline*.

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

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme.

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

Voor additionele resultaten van klinische studies bij ART-voorbehandelde volwassen en pediatrische patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Krka 600 mg tabletten.

Zwangerschap en postpartum

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van darunavir, samen toegediend met 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 α_1 -zuur glycoproteïne bij hiv-1-patiënten, wat leidt tot een sterkere binding van darunavir aan α_1 -zuur glycoproteïne in het plasma, en daardoor tot hogere plasmaconcentraties.

Darunavir wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A. 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 totale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was ongeveer een veertienvoudige toename in de systemische blootstelling aan darunavir, wanneer een eenmalige dosis van 600 mg darunavir oraal werd toegediend in combinatie met ritonavir 100 mg tweemaal daags (zie rubriek 4.4).

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

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

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 12 ART-naïeve pediatrie patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, liet zien dat darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags leidde tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags

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

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

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

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

Oudere personen

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

Geslacht

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

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

Darunavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek met meerdere doseringen met darunavir, samen met ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags, werd aangetoond dat de totale plasmaconcentraties van darunavir bij deelnemers met lichte (Child-Pugh klasse A, n=8) en matig-ernstige (Child-Pugh klasse B, n=8) leverinsufficiëntie vergelijkbaar waren met die bij gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentraties van ongebonden darunavir lagen echter respectievelijk ongeveer 55% (Child-Pugh klasse A) en 100% (Child-Pugh klasse B) hoger. De klinische betekenis van deze toename is niet bekend. darunavir moet bij dergelijke patiënten dan ook met voorzichtigheid worden gebruikt. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van darunavir is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Zwangerschap en postpartum

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

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir 600/100 mg
--

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

^a n=11 voor AUC_{12h}

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum			
Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)	Tweede zwangerschapstrimester (n=17)	Derde zwangerschapstrimester (n=15)	Postpartum (6-12 weken) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C _{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

In een onderzoek bij ratten nam het aantal corpora lutea en het aantal innestelingen af als er sprake was van toxiciteit bij het moederdier. Verder waren er geen effecten op het paargedrag of de vruchtbaarheid met darunavir tot 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 15^e dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit voor het moederdier. Het functioneren na spenen werd niet beïnvloed door gebruik van darunavir alleen of in combinatie met ritonavir. Bij juveniele ratten waaraan tot op dag 23-26 darunavir werd toegediend, werd een verhoogde sterfte waargenomen, met convulsies bij sommige dieren. De blootstelling in plasma, lever en hersenen lag aanzienlijk hoger dan bij volwassen ratten na toedienen van vergelijkbare doses in mg/kg tussen dag 5 en dag 11 van hun leven. Na dag 23 van hun leven was de blootstelling vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. De verhoogde blootstelling was waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk te wijten aan de immaturiteit van de geneesmiddel metaboliserende enzymen in jongere dieren. Er werd geen behandelingsgerelateerde mortaliteit waargenomen bij juveniele ratten bij toediening van 1.000 mg/kg darunavir (enkele dosis) op dag 26 van hun leven of 500 mg/kg (herhaalde dosering) van dag 23 tot dag 50 van hun leven, en de blootstellingen en het toxiciteitsprofiel waren vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassen ratten.

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

Darunavir werd op 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 dosis.

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:

Cellulose, microkristallijn

Crospovidon
Hydroxypropylcellulose
Silica, colloïdaal watervrij
Verkiezeld microkristallijne cellulose (Cellulose, microkristallijn; Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Poly(vinylalcohol)
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
IJzeroxide, geel (E172) - *alleen voor 400 mg filmomhulde tabletten*
IJzeroxide, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

400 mg filmomhulde tabletten:

Fles (HDPE), kindveilige PP-sluiting met een droogmiddel:

- 30 tabletten: 1 fles van 30 filmomhulde tabletten,
- 60 tabletten: 2 flessen met 30 filmomhulde tabletten,
- 90 tabletten: 3 flessen met 30 filmomhulde tabletten,
- 180 tabletten: 6 flessen met 30 filmomhulde tabletten.

800 mg filmomhulde tabletten:

Fles (HDPE), kindveilige PP-sluiting met een droogmiddel:

- 30 tabletten: 1 fles van 30 filmomhulde tabletten,
- 90 tabletten: 3 flessen met 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

400 mg filmomhulde tabletten:

30 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/001
60 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/002
90 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/003
180 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/004

800 mg filmomhulde tabletten:

30 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/009
90 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Oranje-bruine, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, met aan één kant een markering S2 gegraveerd. Afmeting tablet: 19,5 x 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Darunavir Krka, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, aangewezen voor de behandeling van patiënten geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) (zie rubriek 4.2).

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

Darunavir Krka 600 mg filmomhulde tabletten mogen niet worden gekauwd of gemalen. Deze sterkte is niet geschikt voor doseringen onder 600 mg. Het is niet mogelijk om alle pediatrische doseringen met dit product toe te dienen. Andere tabletsterkten en formuleringen van darunavir zijn beschikbaar.

ART-voorbehandelde volwassen patiënten

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

Een doseringsschema van 800 mg eenmaal daags samen met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, kan worden gebruikt bij patiënten die eerder aan antiretrovirale geneesmiddelen waren blootgesteld, 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/l (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van de darunavir 400 mg en 800 mg tabletten).

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

ART-naïeve volwassen patiënten

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

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

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

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

^a met ritonavir 80 mg/ml drank

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

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

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

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

De aanbevolen dosis darunavir samen met een lage dosis ritonavir voor pediatrie patiënten is gebaseerd op het lichaamsgewicht en mag de aanbevolen dosis voor volwassenen (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) niet overschrijden.

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

^a ritonavir 80 mg/ml drank

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

Advies over gemiste doses

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

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

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

Speciale populaties

Oudere personen

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

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Het doseringsschema voor darunavir en ritonavir op basis van het lichaamsgewicht staat vermeld in de bovenstaande tabellen.

Zwangerschap en postpartum

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

Wijze van toediening

Patiënten dienen de instructie te krijgen darunavir in te nemen met een lage dosis ritonavir binnen 30 minuten na een maaltijd. Het soort voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan darunavir (zie

rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

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

Gelijktijdig gebruik van rifampicine met darunavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir (zie rubriek 4.5).

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

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

Gelijktijdige toediening van darunavir met een lage dosis ritonavir en werkzame stoffen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende situaties. Deze werkzame stoffen zijn onder andere:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Darunavir moet altijd oraal worden gegeven in combinatie met een lage dosis ritonavir als farmacokinetische versterker en in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.2). De geldende Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir moet daarom worden geraadpleegd voordat de therapie met darunavir wordt ingesteld.

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

Darunavir bindt zich voornamelijk aan α_1 -zuur glycoproteïne. Deze eiwitbinding is concentratieafhankelijk, hetgeen verzadiging van de eiwitbinding suggereert. Daarom kan een

verdringing van het eiwit van geneesmiddelen die zich sterk binden aan α_1 -zuur glycoproteïne niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5).

ART-voorbehandelde patiënten - eenmaaldaagse dosering

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

Pediatrische patiënten

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

Zwangerschap

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

Oudere personen

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

Ernstige huidreacties

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma van darunavir/ritonavir (N=3063) zijn ernstige huidreacties, die vergezeld kunnen zijn van koorts en/of verhoging van transaminasen, gemeld bij 0,4% van de patiënten. DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en Stevens-johnsonsyndroom zijn zelden ($< 0,1\%$) gemeld, en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met darunavir dient onmiddellijk te worden stopgezet als zich klachten of symptomen van ernstige huidreacties ontwikkelen. Dat zijn onder andere ernstige huiduitslag of huiduitslag gepaard met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, laesies in de mond, conjunctivitis, hepatitis en/of eosinofilie.

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

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

Levertoxiciteit

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

hepatitis B of C dient men de productinformatie te raadplegen van deze geneesmiddelen.

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

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

Patiënten met gelijktijdig aanwezige aandoeningen

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van darunavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige leverstoornissen. Daarom is darunavir gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Door een toename van de plasmaconcentraties van ongebonden darunavir dient darunavir bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

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

Patiënten met hemofilie

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

Gewicht en metabole parameters

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

Osteonecrose

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

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

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

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

Interacties met geneesmiddelen

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir *geboost* met ritonavir

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

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

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

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

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de cytochromen CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, toonde een toegenomen activiteit aan van CYP2C9 en CYP2C19 en een inhibitie van de activiteit van CYP2D6, in aanwezigheid van darunavir/ritonavir. Dit kan worden toegeschreven aan de aanwezigheid van een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (zoals flecaïnide, propafenon, metoprolol) kan aanleiding geven tot een toename van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Dit kan een toename of een langere duur van zowel hun therapeutische effecten als bijwerkingen tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir 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 (bijv. dabigatranetexilaat, digoxine, statines en bosentan; zie de interactietabel hieronder).

Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir/ritonavir

Darunavir en ritonavir worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en ritonavir vergroten, met als gevolg lagere plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (bv. rifampicine, sint-janskruid, lopinavir). Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met andere geneesmiddelen die CYP3A inhiberen, kan de klaring van darunavir en ritonavir verminderen en kan resulteren in toegenomen plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir (bv. indinavir, azol-antimycotica zoals clotrimazol). Deze interacties worden beschreven in onderstaande interactietabel.

Interactietabel

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

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

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

INTERACTIES EN DOSERINGSAANBEVELINGEN MET ANDERE GENEESMIDDELEN		
Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie Verandering in geometrisch gemiddelde (%)	Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening

ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV		
<i>Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens.	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
Raltegravir	Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken.	Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir.
<i>Hiv nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's)</i>		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en didanosine, kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; derhalve moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na darunavir/ritonavir, dat met voedsel wordt gegeven.
Tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op transport van MDR-1 in de niertubuli)	Opvolging van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen.
Emtricitabine/tenofovir-alafenamide	Tenofoviralafenamide ↔ Tenofovir ↑	De aanbevolen dosis van emtricitabine/tenofovir-alafenamide is 200/10 mg eenmaal daags als het wordt gebruikt in combinatie met darunavir met een lage dosis ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's.

	geen interacties verwacht voor deze geneesmiddelen in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.	
<i>Hiv niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% # darunavir AUC ↓ 13% # darunavir C _{min} ↓ 31% # darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz door remming van CYP3A) (↓ darunavir door inductie van CYP3A)	Klinische opvolging van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan efavirenz, kan aangewezen zijn als darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met efavirenz. Efavirenz in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C _{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir/ritonavir, dient het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).
Etravirine 100 mg tweemaal daags	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C _{min} ↓ 49% etravirine C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine 200 mg tweemaal daags
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C _{min} ↑ 47% nevirapine C _{max} ↑ 18% # darunavir: de concentraties kwamen overeen met eerdere gegevens (↑ nevirapine door remming van CYP3A)	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met nevirapine.
Rilpivirine 150 mg eenmaal daags	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C _{min} ↑ 178% rilpivirine C _{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met rilpivirine.
<i>HIV-proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]</i>		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	atazanavir AUC ↔ atazanavir C _{min} ↑ 52% atazanavir C _{max} ↓ 11% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir.

	<p>vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags.</p> <p>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>Indinavir 800 mg tweemaal daags</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags.</p>	<p>Bij gebruik in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn.</p>
<p>Saquinavir 1000 mg tweemaal daags</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% #saquinavir AUC ↓ 6% #saquinavir C_{min} ↓ 18% #saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: saquinavir/ritonavir 1000/100 mg tweemaal daags vergeleken met saquinavir/darunavir/ritonavir 1000/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met saquinavir 1000 mg tweemaal daags.</p>	<p>Het wordt niet aanbevolen darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te combineren met saquinavir.</p>
<p><i>HIV-proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]</i></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%[‡] darunavir C_{min} ↓ 51%[‡] darunavir C_{max} ↓ 21%[‡]</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 darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir, gecontra-indiceerd (zie rubriek</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg tweemaal daags</p>	<p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55% darunavir C_{max} ↓ 21%</p>	

	‡ gebaseerd op niet-dosisgenormaliseerde waarden	4.3).
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg tweemaal daags	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% De concentraties van darunavir/ritonavir kwamen overeen met eerdere gegevens	De dosis van maraviroc dient 150 mg tweemaal daags te zijn als het tegelijk wordt toegediend met darunavir samen met een lage dosis ritonavir.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat darunavir de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt. (remming van CYP3A)	Bij toediening van darunavir met een lage dosis ritonavir is alfuzosine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
ANESTHETICA		
Alfentanil	Niet onderzocht. Het metabolisme van alfentanil wordt gemedieerd via CYP3A, en kan aldus geremd worden door darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.	Door gelijktijdig gebruik met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie.
ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA		
Disopyramide Flecaïnone Lidocaïne (systemisch) Mexiletine Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt. (remming van CYP3A en/of CYP2D6)	Voorzichtigheid is vereist en opvolging van de therapeutische concentratie, indien mogelijk, wordt aanbevolen voor deze anti-aritmica, wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir. darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Digoxine 0,4 mg enkelvoudige dosis	digoxine AUC ↑ 61% digoxine C _{min} ND digoxine C _{max} ↑ 29% (↑ digoxine door vermoedelijke remming van P-gp)	Gezien de nauwe therapeutische index van digoxine, wordt aanbevolen aan patiënten die worden behandeld met darunavir/ritonavir, in eerste instantie de laagst mogelijke dosis digoxine voor te schrijven. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen, waarbij de algehele klinische

		toestand van de persoon wordt gevolgd.
ANTIBIOTICUM		
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags	claritromycine AUC ↑ 57% claritromycine C _{min} ↑ 174% claritromycine C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Concentraties van 14-OH-claritromycine waren niet detecteerbaar bij combinatie met darunavir/ritonavir. (↑ claritromycine door remming van CYP3A en mogelijk van P-gp)	Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met darunavir tegelijk toegediend met een lage dosis ritonavir. Voor patiënten met nierinsufficiëntie dient de Samenvatting van de Productkenmerken voor claritromycine te worden geaadpleegd voor de aanbevolen dosis.
ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van darunavir met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen, wat kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. (remming van CYP3A en/of P-gp).	Het gebruik van <i>geboost</i> darunaviren deze anticoagulantia wordt niet aanbevolen.
Dabigatran Ticagrelor Clopidogrel	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met <i>geboost</i> darunavir kan leiden tot een aanzienlijk verhoogde blootstelling aan dabigatran of ticagrelor. Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met <i>geboost</i> darunavir zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen.	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met dabigatran of ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van clopidogrel met <i>geboost</i> darunavir wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere anti- aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen.
Warfarine	Niet onderzocht. Concentraties van warfarine kunnen beïnvloed worden wanneer gecombineerd met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.	Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren bij de combinatie van warfarine met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.
ANTICONVULSIVA		
Fenobarbital Fenytoïne	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat fenobarbital en fenytoïne de plasmaconcentraties van darunavir en de farmacokinetische versterker ervan verlagen (inductie van de	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen.

	CYP450-enzymen)	
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C _{min} ↑ 54% carbamazepine C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor darunavir/ritonavir. Als het noodzakelijk is om darunavir/ritonavir te combineren met carbamazepine, moeten de patiënten gevolgd worden op mogelijke carbamazepine-gerelateerde bijwerkingen. De carbamazepineconcentraties moeten gecontroleerd worden en de dosis moet getitreerd worden op een adequate respons. Op basis van de bevindingen kan een verlaging van de carbamazepinedosis met 25% tot 50% nodig zijn bij aanwezigheid van darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir met clonazepam gelijktijdig wordt toegediend.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetine 20 mg eenmaal daags	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C _{min} ↓ 37% paroxetine C _{max} ↓ 36% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Als antidepressiva gecombineerd worden met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is de aanbevolen benadering een dosistitratie van het antidepressivum op basis van een klinische evaluatie van de respons op het antidepressivum. Daarnaast moeten patiënten op een vaste dosis van deze antidepressiva bij het begin van een behandeling met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum.
Sertraline 50 mg eenmaal daags	sertraline AUC ↓ 49% sertraline C _{min} ↓ 49% sertraline C _{max} ↓ 44% # darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↓ 6% # darunavir C _{max} ↔	
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon	Gelijktijdig gebruik van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.
ANTI-EMETICA		

Domperidon	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van domperidon met <i>geboost</i> PREZISTA is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van CYP450-enzymen)	Voriconazol mag niet in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Niet onderzocht. darunavir kan de plasmaconcentraties van antimycotica verhogen en posaconazol, isavuconazol, itraconazol of fluconazol kan de darunavirconcentraties verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen. Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis van itraconazol niet hoger te zijn dan 200 mg.
Clotrimazol	Niet onderzocht. Het gelijktijdige systemische gebruik van clotrimazol en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek)	
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik van colchicine en darunavir samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de blootstelling aan colchicine verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken. Voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is behandeling met colchicine en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48, en 60 uur	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinine AUC ↓ 18% dihydroartemisinine C _{min} ↔ dihydroartemisinine C _{max} ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine C _{min} ↑ 126% lumefantrine C _{max} ↑ 65%	De combinatie van darunavir met artemether/lumefantrine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen; echter door de verhoging in blootstelling aan lumefantrine, moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegepast.

	<p>darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 13% darunavir C_{max} ↔</p>	
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine Rifapentine	<p>Niet onderzocht. Rifapentine en rifampicine zijn sterke CYP3A-inductoren die een aanzienlijke daling van de concentraties van andere proteaseremmers blijken te veroorzaken. Dit kan resulteren in virologisch falen en ontwikkeling van resistentie (inductie van CYP450-enzymen). Bij pogingen om de verminderde blootstelling te compenseren door verhoging van de dosis van andere proteaseremmers met een lage dosis ritonavir, werd een hoge frequentie van leverreacties waargenomen met rifampicine.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van rifapentine met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
Rifabutine 150 mg om de andere dag	<p>rifabutine AUC^{**} ↑ 55% rifabutine C_{min}^{**} ↑ ND rifabutine C_{max}^{**} ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-<i>O</i>-desacetylmetaboliet)</p> <p>De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien tussen behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en bij behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ca. tienvoudige verhoging in de dagelijkse blootstelling aan de actieve metaboliet 25-<i>O</i>-desacetyl-rifabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-<i>O</i>-desacetylmetaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de C_{max} een vergelijkbare waarde hield. Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken.</p> <p>(Rifabutine is een inductor en substraat van CYP3A). Een verhoging van de systemische blootstelling aan darunavir werd</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 gelijktijdig toegediend met ritonavir ontvangen. Bij veiligheidsproblemen dient een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het volgen van de rifabutineconcentraties te worden overwogen. De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie, moeten in acht worden genomen. Op basis van het veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir, is de verhoging van de blootstelling aan darunavir in aanwezigheid van rifabutine geen reden voor een dosisaanpassing van darunavir/ritonavir. Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan</p>

	waargenomen wanneer darunavir, samen toegediend met 100 mg ritonavir, werd toegediend in combinatie met rifabutine (150 mg om de andere dag).	300 mg/dag.
CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A)	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, wat mogelijk kan leiden tot toename van ongewenste voorvallen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard gaan. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica wordt gecombineerd met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van dit antipsychoticum verhoogt. (remming van CYP3A4)	Gelijktijdige toediening van darunavir, samen met een lage dosis ritonavir en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden (zie rubriek 4.3).
Perfenazine Risperidon Thioridazine Lurasidon Pimozide Sertindol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp)	Een dosisverlaging kan nodig zijn voor deze geneesmiddelen bij gelijktijdig gebruik met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van darunavir, samen met een lage dosis ritonavir en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BËTABLOKKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat darunavir de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als darunavir gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers. Een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen.

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

	Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of de farmacokinetische versterker ervan verlaagt. (CYP3A-inductie)	worden gemonitord.
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	darunavir samen met een lage dosis ritonavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van CYP3A en OATP1B)	Bij gebruik van darunavir met een lage dosis ritonavir is elbasvir/grazoprevir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan <i>geboost</i> darunavir de blootstellingblootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen. (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	Het wordt niet aanbevolen <i>geboost</i> darunavir gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir.
KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Niet onderzocht. Naar verwachting worden de plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir door sint-janskruid verlaagd (inductie van CYP450).	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet gelijktijdig worden gebruikt met producten die sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt reeds sint-janskruid inneemt, moet het sint-janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de <i>viral load</i> worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir (remming van CYP3A).	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, met lovastatine en simvastatine, is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags	atorvastatine AUC ↑ 3-4-voudig atorvastatine C _{min} ↑ ≈5,5-10-voudig atorvastatine C _{max} ↑ ≈2-voudig #darunavir/ritonavir	Als combinatie van atorvastatine en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gewenst is, wordt aanbevolen te beginnen

		met een dosis atorvastatine van 10 mg eenmaal daags. De dosis atorvastatine kan geleidelijk worden verhoogd op basis van de klinische respons.
Pravastatine 40 mg enkelvoudige dosis	pravastatine AUC ↑ 81% [¶] pravastatine C _{min} ND pravastatine C _{max} ↑ 63% [¶] bij een beperkt aantal personen werd een tot vijfvoudige verhoging waargenomen	Als combinatie van pravastatine met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis pravastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
Rosuvastatine 10 mg eenmaal daags	rosuvastatine AUC ↑ 48% rosuvastatine C _{max} ↑ 144% gebaseerd op gepubliceerde gegevens met darunavir/ritonavir	Als combinatie van rosuvastatine met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis rosuvastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
ANDERE ANTILIPAEMICA		
Lomitapide	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat geboost darunavir de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
H₂-RECEPTORANTAGONISTEN		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met H ₂ -receptorantagonisten.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Niet onderzocht. De blootstelling aan deze immunosuppressiva zal verhoogd zijn bij combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. (remming van CYP3A)	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden. Gelijktijdig gebruik van everolimus en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen.
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		
Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en darunavir, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en darunavir, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet

	plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitations en sinustachycardie.
NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C _{min} ↓ 15% R(-) methadon C _{max} ↓ 24%	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met darunavir/ritonavir gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met darunavir/ritonavir wordt toegediend, kan een dosisverhoging van methadon nodig zijn vanwege inductie van de omzetting door ritonavir. Klinische opvolging is dus aan te raden, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn om de onderhoudstherapie aan te passen.
Buprenorfine/naloxon 8/2 mg–16/4 mg eenmaal daags	buprenorfine AUC ↓ 11% buprenorfine C _{min} ↔ buprenorfine C _{max} ↓ 8% norbuprenorfine AUC ↑ 46% norbuprenorfine C _{min} ↑ 71% norbuprenorfine C _{max} ↑ 36% naloxon AUC ↔ naloxon C _{min} ND naloxon C _{max} ↔	De klinische relevantie van de verhoging van de farmacokinetische parameters van norbuprenorfine is niet vastgesteld. Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met darunavir/ritonavir, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Op basis van theoretische overwegingen kan <i>geboost</i> darunavir de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als <i>geboost</i> darunavir wordt toegediend in combinatie met deze analgetica.
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
Drospirenon-ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags)	Niet onderzocht met darunavir/ritonavir.	Als darunavir gelijktijdig wordt toegediend met een product dat drospirenon bevat, wordt aanbevolen de patiënt klinisch op te volgen vanwege de mogelijkheid van hyperkaliëmie.
Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags	ethinylestradiol AUC ↓ 44% ^β ethinylestradiol C _{min} ↓ 62% ^β ethinylestradiol C _{max} ↓ 32% ^β	Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer

	norethindron AUC ↓ 14% ^β norethindron C _{min} ↓ 30% ^β norethindron C _{max} ↔ ^β ^β met darunavir/ritonavir	anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletie therapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.
OPIOÏDE ANTAGONISTEN		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van <i>geboost</i> darunavir en naloxegol is gecontra-indiceerd.
FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS		
Voor de behandeling van erectiestoornissen Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In een interactiestudie [#] werd een vergelijkbare systemische blootstelling aan sildenafil waargenomen bij enkelvoudige inname van 100 mg sildenafil alleen en enkelvoudige inname van 25 mg sildenafil toegediend in combinatie met darunavir en een lage dosis ritonavir.	De combinatie van avanafil en darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur, vardenafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 10 mg per 72 uur.
Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie Sildenafil Tadalafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en darunavir, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van sildenafil of tadalafil verhogen. (remming van CYP3A)	Een veilige en effectieve dosis van sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gelijktijdig toegediend met darunavir en een lage dosis ritonavir, is niet vastgesteld. Er is een verhoogde mogelijkheid van bijwerkingen geassocieerd met sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope). Daarom is gelijktijdige toediening van darunavir met een lage dosis ritonavir en sildenafil voor de

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

		dosisverlaging van fesoterodine of solifenacine kan nodig zijn.
--	--	---

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

[†] De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik van darunavir met 100 mg ritonavir en een andere HIV PI (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 tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of darunavir wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Onderzoeken bij ratten hebben uitgewezen dat darunavir in de melk wordt uitgescheiden en dat hoge concentraties (1.000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit. Vanwege zowel de mogelijkheid voor transmissie van hiv als voor bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, mogen moeders onder geen beding borstvoeding geven zolang ze darunavir innemen.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

osteonecrose, diarree, hepatitis en pyrexie.

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA Frequentiecategorie	Bijwerking
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
soms	herpes simplex
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
soms	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie
zelden	verhoogd aantal eosinofielen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
soms	immuunrestitutie-ontstekingsyndroom, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel)
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
soms	hypothyreoïdie, verhoogd serum-thyroid-stimulerend hormoon
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
soms	jicht, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsafname, gewichtstoename, hyperglykemie, insulineresistentie, verlaagd 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	visuele stoornis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	
soms	vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op elektrocardiogram, tachycardie
zelden	acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, hartkloppingen
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms	hypertensie, blozen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
soms	dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
zelden	rinorroe
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	diarree
vaak	braken, nausea, buikpijn, gestegen serumamylase, dyspepsie, opgezette buik, flatulentie
soms	pancreatitis, gastritis, gastro-oesofageale refluxziekte, afteuze stomatitis, kokhalzen, droge mond, abdominaal ongemak, obstipatie, toegenomen lipase, oprispingen, orale dysesthesie
zelden	stomatitis, hematemese, cheilitis, droge lip, beslagen tong
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
vaak	gestegen alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, gestegen transaminase, gestegen aspartaataminotransferase, gestegen serumbilirubine, gestegen serum-alkalische fosfatase, gestegen gamma-glutamyltransferase
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
vaak	rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire en erythematuze en jeukende uitslag), pruritus
soms	angio-oedeem, gegeneraliseerde rash, allergische dermatitis, netelroos, eczeem, erytheem, hyperhidrosis, nachtelijk zweten, alopecia, acne, droge huid, nagelpigmentatie
zelden	DRESS, stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme, dermatitis, seborroïsche dermatitis, huidletsel, xeroderma
niet bekend	toxische epidermale necrolyse, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
soms	myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, gestegen serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase,

	toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nocturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	erectiele disfunctie, gynecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	asthenie, vermoeidheid
soms	koorts, pijn op de borst, perifeer oedeem, malaise, zich warm voelen, prikkelbaarheid, pijn
zelden	koude rillingen, vreemd gevoel, xerosis

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

Rash

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

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

Metabole parameters

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

Afwijkingen in het bewegingsapparaat

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

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

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

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

Bloedingen bij hemofiliepatiënten

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

Pediatrische patiënten

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

- 80 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg die darunavir tabletten kregen toegediend samen met een lage dosis ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen.

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

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

Andere bijzondere populaties

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met darunavir. De behandeling van overdosering met darunavir bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Aangezien darunavir sterk gebonden is aan eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot aanzienlijke verwijdering van de werkzame stof.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Antivirale activiteit *in vitro*

Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyt/macrofagen met mediane EC₅₀-waarden tussen 1,2 en 8,5 nM (0,7 tot 5,0 ng/ml). Darunavir vertoont antivirale activiteit *in vitro* tegen een brede groep van primaire isolaten van hiv-1-groep M (A, B, C, D, E, F, G) en groep O, met EC₅₀-waarden van < 0,1 tot 4,3 nM.

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

Resistentie

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

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

Een verhoging van de 'fold change'(FC) in EC₅₀ van darunavir bij baseline ging gepaard met een verlaging van de virologische respons. Een lage en hoge klinische cut-off-waarde van 10 en 40 werden vastgesteld. Isolaten met een FC ≤ 10 bij *baseline* zijn gevoelig; isolaten met een FC > 10 tot 40 hebben een verlaagde gevoeligheid; isolaten met een FC > 40 zijn resistent (zie Klinische resultaten).

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

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

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

	ARTEMIS Week 192	ODIN Week 48		TITAN Week 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N=298
Totaal aantal gevallen van virologisch falen ^a , n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebounders	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Personen zonder suppressie ooit	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)

Aantal personen met virologisch falen en gepaarde <i>baseline/endpoint</i> genotypes, die bij eindpunt mutaties ^b ontwikkelden, n/N				
Primaire (belangrijke) PI-mutaties	0/43	1/60	0/42	6/28
PI-RAM's	4/43	7/60	4/42	10/28
Aantal personen met virologisch falen en gepaarde <i>baseline/endpoint</i> fenotypes, die bij eindpunt verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers vertoonden t.o.v. <i>baseline</i> , n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

^b IAS-USA-lijsten

Kruisresistentie

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

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

Klinische resultaten

Volwassen patiënten

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

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

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

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

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

TITAN			
Resultaten	darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags + OBR N=297	Verskil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5%

< 50 kopieën/ml ^a			(2,9; 18,1) ^b
mediane verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. <i>baseline</i> (x 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

^c NC=F

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

ODIN is een gerandomiseerde, open-label Fase III-studie waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde, ART-voorbehandelde patiënten, waarbij testen op genotyperesistentie bij screening geen darunavir-RAM's lieten zien (d.w.z. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) en de patiënten bij screening >1000 hiv-1-RNA-kopieën per ml hadden. De analyse van de werkzaamheid is gebaseerd op 48 weken behandeling (zie de onderstaande tabel). In beide armen werd een *optimised background regimen* (OBR) van ≥ 2 NRTI's gebruikt.

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

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

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

^d Verschil in gemiddelden

^e Op basis van *Last Observation Carried Forward*

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

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

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

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

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

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme

^b Gebaseerd op Last Observation Carried Forward

^c 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

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

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

Baseline genotype of fenotype en virologische resultaten

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

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

Respons (hiv-1-RNA)	Aantal mutaties bij baseline ^a				DRV-FC bij baseline ^b			
	Alle groepen	0-2	3	≥ 4	Alle groepen	≤ 10	10-40	> 40

< 50 kopieën/ml in week 24) %, n/N	samen				samen			
Alle patiënten	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patiënten niet op ENF of met eerder gebruik van ENF ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Patiënten voor het eerst op ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

^b Fold change in EC₅₀

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

^a Registraties volgens het TLOVR-algoritme.

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

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

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

De farmacokinetiek, veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van darunavir/ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen bij 21 ART-voorbehandelde hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar met een gewicht van 10 kg tot < 20 kg werd beoordeeld in een open-label, Fase II-studie, **ARIEL**. Patiënten kregen een tweemaal daags behandelingsregime op basis van het lichaamsgewicht: patiënten van 10 kg tot < 15 kg kregen darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg tweemaal daags en patiënten van 15 kg tot < 20 kg kregen darunavir/ritonavir 375/50 mg tweemaal daags. Op week 48 werd de virologische respons,

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

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

^a Registraties volgens het TLOVR- algoritme.

^b NC=F

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

Zwangerschap en postpartum

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Absorptie

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

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

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 10 voorbehandelde pediatriche patiënten van 3 tot < 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg tot < 20 kg, liet zien dat doseringen op basis van het lichaamsgewicht resulteerden in een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die die werd bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir

800/100 mg eenmaal daags kregen (zie rubriek 4.2). Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstellingen aan darunavir bij pediatrische patiënten met leeftijden van 3 tot < 18 jaar de blootstellingen aan darunavir zoals waargenomen in de klinische studies. Dit maakte het mogelijk doseringsschema's met eenmaaldaagse inname van darunavir/ritonavir op basis van het lichaamsgewicht vast te stellen voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg die ofwel ART-naïef zijn, ofwel zijn voorbehandeld, geen DRV-RAM's* hebben en in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en $\geq 100 \times 10^6$ CD4+-cellen/l hebben (zie rubriek 4.2).

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

Oudere personen

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

Geslacht

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

Nierinsufficiëntie

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

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

Leverinsufficiëntie

Darunavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek met meerdere doseringen met darunavir, samen met ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags, werd aangetoond dat de totale plasmaconcentraties van darunavir bij deelnemers met lichte (Child-Pugh klasse A, n=8) en matig-ernstige (Child-Pugh klasse B, n=8) leverinsufficiëntie vergelijkbaar waren met die bij gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentraties van ongebonden darunavir lagen echter respectievelijk ongeveer 55% (Child-Pugh klasse A) en 100% (Child-Pugh klasse B) hoger. De klinische betekenis van deze toename is niet bekend. darunavir moet bij dergelijke patiënten dan ook met voorzichtigheid worden gebruikt. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van darunavir is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

Zwangerschap en postpartum

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

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

^a n=11 voor AUC_{12h}

Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum			
Farmacokinetiek van totaal darunavir (gemiddelde ± SD)	Tweede zwangerschapstrimester (n=17)	Derde zwangerschapstrimester (n=15)	Postpartum (6-12 weken) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4.964 ± 1.505	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
AUC _{24h} , ng.h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C _{min} , ng/ml	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{24h} 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_{24h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 18% en 16% lager en 2% hoger dan postpartum.

Bij vrouwen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de C_{max}, AUC_{12h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 33%, 31% en 30% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{12h} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 29%, 32% en 50% lager dan postpartum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

In een onderzoek bij ratten nam het aantal corpora lutea en het aantal innestelingen af als er sprake was van toxiciteit bij het moederdier. Verder waren er geen effecten op het paargedrag of de vruchtbaarheid met darunavir tot 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 15^e dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit voor het moederdier. Het functioneren na spenen

werd niet beïnvloed door gebruik van darunavir alleen of in combinatie met ritonavir. Bij juveniele ratten waaraan tot op dag 23-26 darunavir werd toegediend, werd een verhoogde sterfte waargenomen, met convulsies bij sommige dieren. De blootstelling in plasma, lever en hersenen lag aanzienlijk hoger dan bij volwassen ratten na toedienen van vergelijkbare doses in mg/kg tussen dag 5 en dag 11 van hun leven. Na dag 23 van hun leven was de blootstelling vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. De verhoogde blootstelling was waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk te wijten aan de immaturiteit van de geneesmiddel metaboliserende enzymen in jongere dieren. Er werd geen behandelingsgerelateerde mortaliteit waargenomen bij juveniele ratten bij toediening van 1.000 mg/kg darunavir (enkele dosis) op dag 26 van hun leven of 500 mg/kg (herhaalde dosering) van dag 23 tot dag 50 van hun leven, en de blootstellingen en het toxiciteitsprofiel waren vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassen ratten.

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

Darunavir werd op 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 dosis.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Cellulose, microkristallijn

Crospovidon

Hydroxypropylcellulose

Silica, colloïdaal watervrij

Verkiezeld microkristallijne cellulose (Cellulose, microkristallijn; Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Poly (vinylalcohol)
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
IJzeroxide, geel (E172)
IJzeroxide, rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles (HDPE), kindveilige PP sluiting met een droogmiddel:

- 30 tabletten: 1 fles van 30 filmomhulde tabletten,
- 60 tabletten: 2 flessen met 30 filmomhulde tabletten,
- 90 tabletten: 3 flessen met 30 filmomhulde tabletten,
- 180 tabletten: 6 flessen met 30 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

30 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/005
60 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/006
90 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/007
180 filmomhulde tabletten: EU/1/17/1249/008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten

darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/17/1249/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/002 60 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/003 90 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/004 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Krka 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET voor fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten

darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

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

EU/1/17/1249/001 30 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/002 60 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/003 90 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/004 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 600 mg filmomhulde tabletten

darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/17/1249/005 30 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/006 60 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/007 90 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/008 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Krka 600 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET voor fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 600 mg filmomhulde tabletten

darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

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

EU/1/17/1249/005 30 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/006 60 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/007 90 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/008 180 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten

darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

EU/1/17/1249/009 30 filmomhulde tabletten
EU/1/17/1249/010 90 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Krka 800 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET voor fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten

darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA

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

EU/1/17/1249/009 30 filmomhulde tabletten

EU/1/17/1249/010 90 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Darunavir Krka en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Darunavir Krka en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Darunavir Krka?

Darunavir Krka bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir Krka is een geneesmiddel tegen retrovirussen dat wordt gebruikt bij de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Het behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam proteaseremmers. Darunavir Krka werkt door de hoeveelheid hiv in uw lichaam te verminderen. Dat zal uw afweersysteem verbeteren en het risico verlagen dat u ziekten ontwikkelt die verband houden met de hiv-infectie.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De Darunavir Krka 400 en 800 milligram tablet wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen (vanaf 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kilogram) die geïnfecteerd zijn met hiv en

- die nooit eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben gebruikt;
- bij bepaalde patiënten die al eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben gebruikt (uw arts zal dit bepalen).

Darunavir Krka moet worden ingenomen in combinatie met een lage dosis ritonavir en andere geneesmiddelen tegen hiv. Uw arts zal met u overleggen welke combinatie van geneesmiddelen het beste voor u is.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6).
- U heeft **ernstige leverproblemen**. Vraag het aan uw arts als u niet zeker weet of uw leveraandoening ernstig is. Het kan zijn dat u extra onderzoeken moet ondergaan.

Combineer Darunavir Krka niet met de volgende geneesmiddelen

Als u één van deze middelen gebruikt, vraag dan aan uw arts om over te schakelen op een ander

geneesmiddel.

Geneesmiddel	Doel van het geneesmiddel
<i>Avanafil</i>	voor de behandeling van erectiestoornissen
<i>Astemizol</i> of <i>terfenadine</i>	voor de behandeling van allergische verschijnselen
<i>Triazolam</i> en <i>oraal</i> (via de mond ingenomen) <i>midazolam</i>	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
<i>Cisapride</i>	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
<i>Colchicine</i> (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiale Middellandse Zeekoorts
<i>Lurasidon</i> , <i>pimozide</i> , <i>quetiapine</i> of <i>sertindol</i>	voor de behandeling van psychische stoornissen
<i>Ergotalkaloïden</i> zoals <i>ergotamine</i> , <i>dihydro-ergotamine</i> , <i>ergometrine</i> en <i>methylergonovine</i>	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
<i>Amiodaron</i> , <i>bepidil</i> , <i>dronedaron</i> , <i>ivabradine</i> , <i>kinidine</i> , <i>ranolazine</i>	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
<i>Lovastatine</i> , <i>simvastatine</i> en <i>lomitapide</i>	voor het verlagen van de cholesterol
<i>Rifampicine</i>	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
Het combinatieproduct <i>lopinavir/ritonavir</i>	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
<i>Alfuzosine</i>	voor de behandeling van vergrote prostaat
<i>Sildenafil</i>	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
<i>Dabigatran</i> , <i>ticagrelor</i>	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
<i>naloxegol</i>	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
<i>dapoxetine</i>	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
<i>domperidon</i>	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik Darunavir Krka niet samen met producten die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Darunavir Krka geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Mensen die Darunavir Krka innemen, kunnen nog steeds infecties krijgen of andere ziekten die samengaan met een hiv-infectie. U moet geregeld contact houden met uw arts.

Mensen die Darunavir Krka nemen, kunnen huiduitslag krijgen. Soms kan de uitslag ernstige vormen aannemen of mogelijk levensbedreigend worden. Neem contact op met uw arts als u uitslag krijgt.

Bij patiënten die Darunavir Krka en raltegravir (voor hiv-infectie) samen gebruiken, kan huiduitslag (over het algemeen licht of matig-ernstig) vaker optreden dan bij patiënten die één van deze geneesmiddelen afzonderlijk gebruiken.

Vertel uw arts over uw toestand VOOR en TIJDENS uw behandeling

Controleer de volgende punten en vertel uw arts of één van deze voor u geldt.

- Laat het uw arts weten als u al eerder **problemen** heeft gehad **met uw lever**, waaronder hepatitis B- of C-infectie. Het kan zijn dat uw arts wil beoordelen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij beslist of u Darunavir Krka mag gebruiken.
- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir Krka kan de suikerspiegel in het bloed verhogen.
- Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u **symptomen van infectie** opmerkt (bijvoorbeeld vergrote lymfeklieren en koorts). Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie en een voorgeschiedenis van opportunistische infecties, kunnen klachten en symptomen van een ontsteking van voorgaande infecties snel na het begin van de anti-hiv-behandeling optreden. Men denkt dat deze symptomen het gevolg zijn van een verbetering in de immuunrespons van het lichaam, waardoor het lichaam infecties kan bestrijden die mogelijk zonder duidelijke symptomen aanwezig waren.
- Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.
- Laat het uw arts weten als u **bloederziekte (hemofilie)** heeft. Darunavir Krka kan de kans op bloedingen verhogen.
- Vertel het uw arts als u **allergisch bent voor sulfonamiden** (bijv. gebruikt voor de behandeling van bepaalde infecties).
- Breng uw arts op de hoogte als u **problemen met de botten of skeletspieren** opmerkt. Sommige patiënten die een antiretrovirale combinatietherapie gebruiken, kunnen een botziekte krijgen, osteonecrose genaamd (afsterven van botweefsel door het verminderen van de bloedtoevoer naar het bot). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, het gebruik van ontstekingsremmende medicijnen (zogenaamde corticosteroiden), de consumptie van alcohol, ernstige onderdrukking van het afweersysteem en een hogere Body Mass Index behoren tot de vele risicofactoren voor het ontstaan van deze ziekte. Klachten die wijzen op osteonecrose zijn: stijve gewrichten, gewrichtspijn (vooral in heupen, knieën en schouders) en bewegingsproblemen. Vertel het uw arts als u één van deze symptomen opmerkt.

Ouderen

Darunavir Krka is slechts bij een beperkt aantal patiënten van 65 jaar en ouder gebruikt. Als u tot deze leeftijdsgroep behoort, bespreek dan met uw arts of u Darunavir Krka kunt gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De Darunavir Krka 400 en 800 milligram tablet is niet bestemd voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 40 kilogram.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Darunavir Krka nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn een aantal geneesmiddelen die u **niet mag combineren** met Darunavir Krka. Deze worden hierboven vermeld onder de titel 'Combineer Darunavir Krka niet met de volgende geneesmiddelen'.

In de meeste gevallen kan Darunavir Krka gecombineerd worden met anti-hiv-geneesmiddelen die tot een andere groep behoren [bijv. NRTI's (nucleoside reverse transcriptaseremmers), NNRTI's (non-nucleoside reverse transcriptaseremmers), CCR5-antagonisten en FI's (fusieremmers)]. Darunavir Krka met cobicistat of ritonavir is niet met alle PI's (*proteaseremmers*) getest en mag niet gebruikt worden met andere hiv PI's. In sommige gevallen zou het nodig kunnen zijn de dosis van andere geneesmiddelen aan te passen. Vertel het daarom altijd aan uw arts als u andere geneesmiddelen tegen hiv gebruikt en volg de instructies van uw arts over welke geneesmiddelen gecombineerd kunnen

worden, zorgvuldig op.

Het effect van Darunavir Krka kan verminderd zijn als u één van de volgende middelen gebruikt. Laat het uw arts weten als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:

- *fenobarbital, fenytoïne* (tegen epilepsie)
- *dexamethason* (ontstekingsremmend geneesmiddel of corticosteroid)
- *efavirenz* (hiv-infectie)
- *rifapentine, rifabutine* (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose)
- *saquinavir* (hiv-infectie).

De effecten van andere geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed als u Darunavir Krka inneemt. Laat het uw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:

- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaïne, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt;
- *apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) aangezien het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd; het kan zijn dat uw arts uw bloed moet controleren;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir Krka kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik als voorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir Krka zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehalten als gevolg van drospirenon kunnen vergroten;
- *atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine* (voor het verlagen van het cholesterolgehalte). Het gevaar voor spierschade kan vergroot zijn. Uw arts zal nagaan welke cholesterolverlagende behandeling in uw geval het beste is;
- *claritromycine* (antibioticum);
- *ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (voor het dempen van uw afweersysteem) omdat het effect of de bijwerkingen van deze geneesmiddelen kunnen worden versterkt. Het kan zijn dat uw arts extra onderzoeken wil uitvoeren;
- *corticosteroiden, waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, astma, inflammatoire darmziekten, ontstekingsaandoeningen van de huid, ogen, gewrichten en spieren en andere ontstekingsaandoeningen. Deze geneesmiddelen worden meestal via de mond ingenomen, ingeademd, ingespoten of op de huid aangebracht. Indien geen alternatieven kunnen worden gebruikt, mag gebruik ervan alleen plaatsvinden na medische beoordeling en onder nauwlettende controle door uw arts op bijwerkingen van corticosteroiden;
- *buprenorfine/naloxon* (geneesmiddelen voor de behandeling van opioïdafhankelijkheid);
- *salmeterol* (een geneesmiddel voor de behandeling van astma);
- *artemether/lumefantrine* (een combinatieproduct voor de behandeling van malaria);
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (voor de behandeling van kanker);
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (voor erectiestoornissen of voor de behandeling van een hart- en longstoornis die pulmonale arteriële hypertensie wordt genoemd);
- *glecaprevir/pibrentasvir* (voor de behandeling van hepatitis C-infectie);
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (voor de behandeling van pijn);
- *fesoterodine, solifenacine* (voor de behandeling van stoornissen van de urinewegen).

De dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van Darunavir Krka bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:

- *alfentanil* (een injecteerbare, sterke en kortwerkende pijnstiller die wordt gebruikt voor operaties)
- *digoxine* (voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen)

- *claritromycine* (een antibioticum)
- *itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (voor de behandeling van schimmelinfecties). Voriconazol mag alleen gebruikt worden na medische beoordeling
- *rifabutine* (tegen bacteriële infecties)
- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (tegen erectiestoornissen of tegen een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen)
- *amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodon* (voor de behandeling van depressie en angst)
- *maraviroc* (om hiv-infectie te behandelen)
- *methadon* (voor de behandeling van een verslaving aan opioïden)
- *carbamazepine, clonazepam* (tegen epilepsie of om sommige soorten zenuwpijn te behandelen)
- *colchicine* (voor de behandeling van jicht of familiale Middellandse Zeekoorts)
- *bosentan* (voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen)
- *buspiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam als dat via een injectie wordt gebruikt, zolpidem* (kalmerende middelen)
- *perfenazine, risperidon, thioridazine* (voor de behandeling van psychiatrische aandoeningen)
- *metformine* (voor de behandeling van type 2 diabetes).

Deze lijst met geneesmiddelen is **niet** volledig. Informeer uw arts over **alle** geneesmiddelen die u gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3: 'Hoe gebruikt u dit middel?'

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zwanger bent, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. Vrouwen die zwanger zijn of die borstvoeding geven, mogen geen Darunavir Krka met ritonavir gebruiken tenzij de arts dit specifiek heeft aanbevolen. Vrouwen die zwanger zijn of die borstvoeding geven, mogen geen darunavir met cobicistat gebruiken.

Vrouwen met een hiv-infectie mogen hun kinderen geen borstvoeding geven vanwege enerzijds het gevaar dat de hiv-infectie via de moedermelk op de baby wordt overgebracht en anderzijds de onbekende effecten van het geneesmiddel op de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bedien geen machines en bestuur geen voertuigen als u zich duizelig voelt na gebruik van Darunavir Krka.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met Darunavir Krka of ritonavir zonder hierover te spreken met uw arts.

Nadat de behandeling is gestart, mag de dosis of toedieningsvorm niet gewijzigd worden en mag de behandeling niet stopgezet worden zonder overleg met de arts.

Darunavir Krka 400 en 800 milligram tabletten zijn alleen bestemd voor gebruik 800 mg eenmaal per dag.

Dit product is alleen verkrijgbaar als filmomhulde tabletten en is daarom niet geschikt voor patiënten die intacte tabletten niet kunnen inslikken, bijvoorbeeld jonge kinderen. Voor gebruik bij deze patiënten moet worden gecontroleerd of meer geschikte formuleringen die darunavir bevatten verkrijgbaar zijn.

Dosis voor volwassenen die nooit eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben gebruikt (uw arts zal bepalen of dit bij u het geval is)

De gebruikelijke dosis van Darunavir Krka is 800 milligram (2 Darunavir Krka tabletten van 400 milligram of 1 Darunavir Krka tablet van 800 milligram) eenmaal per dag.

U moet Darunavir Krka iedere dag innemen en altijd in combinatie met 100 milligram ritonavir en met voedsel. Darunavir Krka werkt niet goed zonder ritonavir en zonder voedsel. U moet een maaltijd of een tussendoortje eten minder dan 30 minuten voordat u uw Darunavir Krka en ritonavir inneemt. Het soort voedsel is niet belangrijk.

Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met het gebruik van Darunavir Krka en ritonavir zonder daarover uw arts te raadplegen.

Aanwijzingen voor volwassenen

- Neem twee tabletten van 400 mg tegelijk of één tablet van 800 milligram, eenmaal per dag, iedere dag.
- Neem Darunavir Krka altijd in samen met 100 milligram ritonavir.
- Neem Darunavir Krka in met voedsel.
- Slik de tablet door met wat drinken zoals water of melk.
- Neem uw andere hiv-geneesmiddelen die in combinatie met Darunavir Krka en ritonavir worden gebruikt in zoals uw arts u heeft aanbevolen.

Dosis voor volwassenen die al eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben gebruikt (uw arts zal bepalen of dit bij u het geval is)

Misschien heeft u een andere dosering nodig die niet kan worden samengesteld met de tabletten van 400 mg of 800 mg. Er zijn andere sterktes van dit middel verkrijgbaar.

De dosis is ofwel:

- 800 milligram Darunavir Krka (2 Darunavir Krka tabletten van 400 milligram of 1 Darunavir Krka tablet van 800 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.

OFWEL

- 600 milligram Darunavir Krka (1 Darunavir Krka tablet van 600 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, tweemaal per dag.

Bespreek met uw arts welke dosis voor u de juiste is.

Dosis voor kinderen vanaf 3 jaar met ritonavir, met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kilogram die nog geen antiretrovirale geneesmiddelen hebben gebruikt (de arts van uw kind zal dit bepalen)

- De gebruikelijke dosis Darunavir Krka is 800 milligram (2 Darunavir Krka tabletten van 400 milligram of 1 Darunavir Krka tablet van 800 milligram), samen met 100 milligram ritonavir eenmaal per dag.

Dosis voor kinderen vanaf 3 jaar met ritonavir, met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kilogram die eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (de arts van uw kind zal dit bepalen)

De dosis is ofwel:

- 800 milligram Darunavir Krka (2 Darunavir Krka tabletten van 400 milligram of 1 Darunavir Krka tablet van 800 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.

OFWEL

- 600 milligram Darunavir Krka (1 Darunavir Krka tablet van 600 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, tweemaal per dag.

Bespreek met uw arts welke dosis voor u de juiste is.

Instructies voor kinderen vanaf 3 jaar met ritonavir, met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kilogram

- Neem 800 milligram Darunavir Krka (2 Darunavir Krka tabletten van 400 milligram of 1 Darunavir Krka tablet van 800 milligram), eenmaal per dag, iedere dag, op hetzelfde tijdstip.

- Neem Darunavir Krka altijd in samen met 100 milligram ritonavir.
- Neem Darunavir Krka in met voedsel.
- Slik de tabletten door met wat drank zoals water of melk.
- Neem uw andere hiv-geneesmiddelen die in combinatie met Darunavir Krka en ritonavir worden gebruikt in zoals uw arts u heeft aanbevolen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u dit **binnen 12 uur** opmerkt, moet u de tabletten onmiddellijk innemen. Neem ze altijd in met ritonavir en voedsel. Als u dit **na meer dan 12 uur** opmerkt, dan slaat u de inname over en neemt u de volgende dosis zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Moet u overgeven na het innemen van Darunavir Krka en ritonavir?

Als u **binnen 4 uur** na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Krka en ritonavir met voedsel innemen. Als u **meer dan 4 uur** na het innemen van het middel moet overgeven, dan hoeft u geen nieuwe dosis Darunavir Krka en ritonavir in te nemen tot het volgende normaal geplande tijdstip van inname.

Neem contact op met uw arts **als u niet zeker weet** wat u moet doen als u een dosis heeft gemist of als u heeft overgegeven.

Stop niet met Darunavir Krka zonder met uw arts te overleggen

Anti-hiv-middelen kunnen ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met Darunavir Krka, ook niet als u zich beter voelt. Spreek er eerst over met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg uw arts indien bij u één van de volgende bijwerkingen optreedt

Er zijn leverproblemen gemeld, die soms ernstig kunnen zijn. Uw arts moet bloedtesten doen voordat u begint met de behandeling met Darunavir Krka. Als u een chronische hepatitis B- of C-infectie heeft, moet uw arts vaker uw bloed controleren omdat u een verhoogde kans heeft op de ontwikkeling van leverproblemen. Spreek met uw arts over de klachten en symptomen van leverproblemen. Dit zijn onder andere: geel worden van uw huid of uw oogwit, donkere urine (de kleur van thee), licht gekleurde ontlasting (stoelgang), misselijkheid, braken, verminderde eetlust, of (aanhoudende) pijn of pijn en ongemak aan de rechterzijde onder uw ribben.

Huiduitslag (vaker voorkomend in combinatie met raltegravir), jeuk. De uitslag is doorgaans licht tot matig. Huiduitslag kan ook een symptoom zijn van een zeldzame ernstige aandoening. Het is belangrijk om met uw arts te praten als u huiduitslag krijgt. Uw arts zal u advies geven over de behandeling van uw symptomen en of de behandeling met Darunavir Krka moet worden stopgezet.

Andere ernstige bijwerkingen waren suikerziekte (diabetes) (vaak) en ontsteking van de alvleesklier (soms).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen)

- diarree.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 10 personen treffen)

- braken, misselijkheid, buikpijn of opgezetten buik, gestoorde spijsvertering (dyspepsie), winderigheid
- hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, sufheid, gevoelloosheid, tinteling of pijn in de handen of voeten, krachtverlies, moeilijk in slaap vallen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 100 personen treffen)

- pijn op de borst, veranderingen in het electrocardiogram, snelle hartslag
- verminderde of vreemde gevoeligheid van de huid, gevoel alsof er naalden prikken, aandachtsstoornis, geheugenverlies, evenwichtsproblemen
- ademhalingsmoeilijkheden, hoesten, neusbloedingen, geïrriteerde keel
- ontsteking van de maag of de mond, maagzuur, kokhalzen, droge mond, ongemak in de buik, verstopping, boeren
- nierfalen, nierstenen, moeilijk plassen, heel vaak of heel veel plassen, soms 's nachts
- netelroos, ernstige zwelling van de huid en andere weefsels (meestal de lippen of de ogen), eczeem, overmatig zweten, nachtelijk zweten, haarverlies, puistjes, schilferige huid, kleuring van de nagels
- spierpijn, spierkramp of spierzwakte, pijn in de armen of benen, botontkalking (osteoporose)
- tragere werking van de schildklier. Dit kan men zien aan een bloedonderzoek
- hoge bloeddruk, blozen
- rode of droge ogen
- koorts, zwelling van de benen als gevolg van vocht, malaise, prikkelbaarheid, pijn
- symptomen van infectie, herpes simplex (blaasjes op slijmvliezen, zoals een koortslip)
- erectiestoornissen, vergroting van de borsten
- slaapstoornissen, slaperigheid, depressie, angst, abnormale dromen, minder zin in seks.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 1000 personen treffen)

- een reactie die DRESS wordt genoemd [dit is een ernstige huiduitslag, die gepaard kan gaan met koorts, vermoeidheid, zwelling van het gezicht of de lymfeklieren, toename van het aantal eosinofielen (een bepaald type witte bloedcellen), effecten op de lever, nieren of longen]
- hartaanval, trage hartslag, hartkloppingen
- problemen met zien
- koude rillingen, vreemd gevoel
- verward gevoel of desoriëntatie, veranderde stemming, rusteloosheid
- flauwvallen, epileptische aanvallen, veranderde smaak of verlies van smaak
- zweertjes in de mond, bloed braken, ontsteking van de lippen, droge lippen, beslagen tong
- loopneus
- huidletsels, droge huid
- stijve spieren of gewrichten, gewrichtspijn met of zonder ontsteking
- veranderingen in hoeveelheden van bepaalde bloedcellen of in de samenstelling van het bloed. Dit kan worden aangetoond in bloed- en/of urineonderzoeken. Uw arts zal dit uitleggen. Een voorbeeld is: verhoogd aantal van sommige witte bloedcellen.

Sommige bijwerkingen zijn kenmerkend voor anti-hiv-geneesmiddelen die tot dezelfde groep behoren als Darunavir Krka. Het zijn:

- spierpijn, gevoeligheid of zwakte. In zeldzame gevallen waren deze spierstoornissen ernstig.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in **aanhangsel V**](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.
Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is darunavir. Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg of 800 mg darunavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn cellulose, microkristallijn; crospovidon, hydroxypropylcellulose; silica, colloïdaal watervrij; verkiezeld microkristallijn cellulose (cellulose, microkristallijn, silica, colloïdaal watervrij) en magnesiumstearaat (E470b) in de tabletkern en poly (vinylalcohol), macrogol, titaandioxide (E171), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172), alleen voor 400 mg filmomhulde tabletten, en rood ijzeroxide (E172) in de filmomhulling.

Hoe ziet Darunavir Krka eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten (tabletten):

Geelbruine, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten (tabletten), met aan één kant een markering S1 gegraveerd. Afmeting tablet: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten (tabletten):

Bruinachtig rode, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten (tabletten), met aan één kant een markering S3 gegraveerd. Afmeting tablet: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen (doos) met 30 filmomhulde tabletten (1 fles met 30 filmomhulde tabletten), 60 filmomhulde tabletten (2 flessen met 30 filmomhulde tabletten), 90 filmomhulde tabletten (3 flessen van 30 filmomhulde tabletten) en 180 filmomhulde tabletten (6 flessen met 30 filmomhulde tabletten).

Darunavir Krka 800 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in verpakkingen (doos) met 30 filmomhulde tabletten (1 fles met 30 filmomhulde tabletten) en 90 filmomhulde tabletten (3 flessen met 30 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom(Northern Ireland)

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Consilient Health Limited
Tel: +353 (0)1 2057760

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Darunavir Krka 600 mg filmomhulde tabletten

darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Darunavir Krka en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Darunavir Krka en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Darunavir Krka?

Darunavir Krka bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir Krka is een geneesmiddel tegen retrovirussen dat wordt gebruikt bij de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Het behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam proteaseremmers. Darunavir Krka werkt door de hoeveelheid hiv in uw lichaam te verminderen. Dat zal uw afweersysteem verbeteren en het risico verlagen dat u ziekten ontwikkelt die verband houden met de hiv-infectie.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Darunavir Krka wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen vanaf 3 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kilogram, die geïnfecteerd zijn met hiv en die al andere antiretrovirale geneesmiddelen hebben gebruikt.

Darunavir Krka moet worden ingenomen in combinatie met een lage dosis ritonavir en andere geneesmiddelen tegen hiv. Uw arts zal met u overleggen welke combinatie van geneesmiddelen het beste voor u is.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6).
- U heeft **ernstige leverproblemen**. Vraag het aan uw arts als u niet zeker weet of uw leveraandoening ernstig is. Het kan zijn dat u extra onderzoeken moet ondergaan.

Combineer Darunavir Krka niet met de volgende geneesmiddelen

Als u één van deze middelen gebruikt, vraag dan aan uw arts om over te schakelen op een ander geneesmiddel.

Geneesmiddel	Doel van het geneesmiddel
<i>Avanafil</i>	voor de behandeling van erectiestoornissen

<i>Astemizol of terfenadine</i>	voor de behandeling van allergische verschijnselen
<i>Triazolam en oraal (via de mond ingenomen) midazolam</i>	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
<i>Cisapride</i>	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
<i>Colchicine</i> (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiale Middellandse Zeekoorts
<i>Lurasidon, pimozide, quetiapine of sertindol</i>	voor de behandeling van psychische stoornissen
<i>Ergotalkaloiden zoals ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine en methylegonovine</i>	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine</i>	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
<i>Lovastatine, simvastatine en lomitapide</i>	voor het verlagen van de cholesterol
<i>Rifampicine</i>	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
Het combinatieproduct <i>lopinavir/ritonavir</i>	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als Darunavir Krka
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
<i>Alfuzosine</i>	voor de behandeling van vergrote prostaat
<i>Sildenafil</i>	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
<i>naloxegol</i>	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
<i>dapoxetine</i>	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
<i>domperidon</i>	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik Darunavir Krka niet samen met producten die sint-janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Darunavir Krka geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Mensen die Darunavir Krka innemen, kunnen nog steeds infecties krijgen of andere ziekten die samengaan met een hiv-infectie. U moet geregeld contact houden met uw arts.

Mensen die Darunavir Krka nemen, kunnen huiduitslag krijgen. Soms kan de uitslag ernstige vormen aannemen of mogelijk levensbedreigend worden. Neem contact op met uw arts als u uitslag krijgt.

Bij patiënten die Darunavir Krka en raltegravir (voor hiv-infectie) samen gebruiken, kan huiduitslag (over het algemeen licht of matig-ernstig) vaker optreden dan bij patiënten die één van deze geneesmiddelen afzonderlijk gebruiken.

Vertel uw arts over uw toestand VOOR en TIJDENS uw behandeling

Controleer de volgende punten en vertel uw arts of één van deze voor u geldt.

- Laat het uw arts weten als u al eerder **problemen** heeft gehad **met uw lever**, waaronder hepatitis B- of C-infectie. Het kan zijn dat uw arts wil beoordelen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij beslist of u Darunavir Krka mag gebruiken.

- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir Krka kan de suikerspiegel in het bloed verhogen.
- Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u **symptomen van infectie** opmerkt (bijvoorbeeld vergrote lymfeklieren en koorts). Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie en een voorgeschiedenis van opportunistische infecties, kunnen klachten en symptomen van een ontsteking van voorgaande infecties snel na het begin van de anti-hiv-behandeling optreden. Men denkt dat deze symptomen het gevolg zijn van een verbetering in de immuunrespons van het lichaam, waardoor het lichaam infecties kan bestrijden die mogelijk zonder duidelijke symptomen aanwezig waren.
- Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.
- Laat het uw arts weten als u **bloederziekte (hemofilie)** heeft. Darunavir Krka kan de kans op bloedingen verhogen.
- Vertel het uw arts als u **allergisch bent voor sulfonamiden** (bijv. gebruikt voor de behandeling van bepaalde infecties).
- Breng uw arts op de hoogte als u **problemen met de botten of skeletspieren** opmerkt. Sommige patiënten die een antiretrovirale combinatietherapie gebruiken, kunnen een botziekte krijgen, osteonecrose genaamd (afsterven van botweefsel door het verminderen van de bloedtoevoer naar het bot). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, het gebruik van ontstekingsremmende medicijnen (zogenaamde corticosteroiden), de consumptie van alcohol, ernstige onderdrukking van het afweersysteem en een hogere Body Mass Index behoren tot de vele risicofactoren voor het ontstaan van deze ziekte. Klachten die wijzen op osteonecrose zijn: stijve gewrichten, gewrichtspijn (vooral in heupen, knieën en schouders) en bewegingsproblemen. Vertel het uw arts als u één van deze symptomen opmerkt.

Ouderen

Darunavir Krka is slechts bij een beperkt aantal patiënten van 65 jaar en ouder gebruikt. Als u tot deze leeftijdsgroep behoort, bespreek dan met uw arts of u Darunavir Krka kunt gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Darunavir Krka is niet bestemd voor toediening aan kinderen jonger dan 3 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kilogram.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Darunavir Krka nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn een aantal geneesmiddelen die u **niet mag combineren** met Darunavir Krka. Deze worden hierboven vermeld onder de titel 'Combineer Darunavir Krka niet met de volgende geneesmiddelen'.

In de meeste gevallen kan Darunavir Krka gecombineerd worden met anti-hiv-geneesmiddelen die tot een andere groep behoren [bijv. NRTI's (nucleoside reverse transcriptaseremmers), NNRTI's (non-nucleoside reverse transcriptaseremmers), CCR5-antagonisten en FI's (fusieremmers)]. Darunavir Krka met ritonavir is niet met alle PI's (*proteaseremmers*) getest en mag niet gebruikt worden met andere hiv PI's. In sommige gevallen zou het nodig kunnen zijn de dosis van andere geneesmiddelen aan te passen. Vertel het daarom altijd aan uw arts als u andere geneesmiddelen tegen hiv gebruikt en volg de instructies van uw arts over welke geneesmiddelen gecombineerd kunnen worden, zorgvuldig op.

Het effect van Darunavir Krka kan verminderd zijn als u één van de volgende middelen gebruikt. Laat het uw arts weten als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:

- *fenobarbital, fenytoïne* (tegen epilepsie)
- *dexamethason* (ontstekingsremmend geneesmiddel of corticosteroid)
- *efavirenz* (hiv-infectie)
- *rifapentine, rifabutine* (geneesmiddelen voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose)
- *saquinavir* (hiv-infectie).

De effecten van andere geneesmiddelen kunnen worden beïnvloed als u Darunavir Krka inneemt. Laat het uw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:

- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaïne, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt;
- *apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) aangezien het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd; het kan zijn dat uw arts uw bloed moet controleren;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir Krka kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik als voorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir Krka zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehalten als gevolg van drospirenon kunnen vergroten;
- *atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine* (voor het verlagen van het cholesterolgehalte). Het gevaar voor spierschade kan vergroot zijn. Uw arts zal nagaan welke cholesterolverlagende behandeling in uw geval het beste is;
- *claritromycine* (antibioticum);
- *ciclosporine, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (voor het dempen van uw afweersysteem) omdat het effect of de bijwerkingen van deze geneesmiddelen kunnen worden versterkt. Het kan zijn dat uw arts extra onderzoeken wil uitvoeren;
- *corticosteroiden, waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, astma, inflammatoire darmziekten, ontstekingsaandoeningen van de huid, ogen, gewrichten en spieren en andere ontstekingsaandoeningen. Deze geneesmiddelen worden meestal via de mond ingenomen, ingeademd, ingespoten of op de huid aangebracht. Indien geen alternatieven kunnen worden gebruikt, mag gebruik ervan alleen plaatsvinden na medische beoordeling en onder nauwlettende controle door uw arts op bijwerkingen van corticosteroiden;
- *buprenorfine/naloxon* (geneesmiddelen voor de behandeling van opioïdafhankelijkheid);
- *salmeterol* (een geneesmiddel voor de behandeling van astma); *artemether/lumefantrine* (een combinatieproduct voor de behandeling van malaria);
- *dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (voor de behandeling van kanker);
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (voor erectiestoornissen of voor de behandeling van een hart- en longstoornis die pulmonale arteriële hypertensie wordt genoemd);
- *glecaprevir/pibrentasvir* (voor de behandeling van hepatitis C-infectie);
- *fentanyl, oxycodon, tramadol* (voor de behandeling van pijn);
- *fesoterodine, solifenacine* (voor de behandeling van stoornissen van de urinewegen).

De dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van Darunavir Krka bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:

- *alfentanil* (een injecteerbare, sterke en kortwerkende pijnstiller die wordt gebruikt voor operaties)
- *digoxine* (voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen)
- *claritromycine* (een antibioticum)
- *itraconazol, isavuconazol, fluconazol, posaconazol, clotrimazol* (voor de behandeling van schimmelinfecties). Voriconazol mag alleen gebruikt worden na medische beoordeling
- *rifabutine* (tegen bacteriële infecties)

- *sildenafil, vardenafil, tadalafil* (tegen erectiestoornissen of tegen een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen)
- *amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodon* (voor de behandeling van depressie en angst)
- *maraviroc* (om hiv-infectie te behandelen)
- *methadon* (voor de behandeling van een verslaving aan opioïden)
- *carbamazepine, clonazepam* (tegen epilepsie of om sommige soorten zenuwpijn te behandelen)
- *colchicine* (voor de behandeling van jicht of familiale Middellandse Zeekoorts)
- *bosentan* (voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen)
- *buspiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam als dat via een injectie wordt gebruikt, zolpidem* (kalmerende middelen)
- *perfenazine, risperidon, thioridazine* (voor de behandeling van psychiatrische aandoeningen).

Deze lijst met geneesmiddelen is **niet** volledig. Informeer uw arts over **alle** geneesmiddelen die u gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3: 'Hoe gebruikt u dit middel?'

Zwangerschap en borstvoeding

Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zwanger bent, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. Vrouwen die zwanger zijn of die borstvoeding geven, mogen geen Darunavir Krka met ritonavir gebruiken tenzij de arts dit specifiek heeft aanbevolen. Vrouwen die zwanger zijn of die borstvoeding geven, mogen geen darunavir met cobicistat gebruiken.

Vrouwen met een hiv-infectie mogen hun kinderen geen borstvoeding geven vanwege enerzijds het gevaar dat de hiv-infectie via de moedermelk op de baby wordt overgebracht en anderzijds de onbekende effecten van het geneesmiddel op de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bedien geen machines en bestuur geen voertuigen als u zich duizelig voelt na gebruik van Darunavir Krka.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met Darunavir Krka en ritonavir zonder hierover te spreken met uw arts.

Zodra de behandeling is gestart, mag de dosis of toedieningsvorm niet gewijzigd worden en mag de behandeling niet stopgezet worden zonder overleg met de arts.

Darunavir Krka 600 mg filmomhulde tabletten mogen niet worden gekauwd of gemalen. Deze sterkte is niet geschikt voor doseringen die kleiner zijn dan 600 mg. Het is niet mogelijk om alle doseringen voor pediatrische patiënten (kinderen) met dit product samen te stellen. Er zijn andere sterktes en formuleringen verkrijgbaar.

Dosis voor volwassenen die niet eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)

U heeft een andere dosis van Darunavir Krka nodig, die niet met deze 600 milligram tabletten kan worden toegediend. Er zijn andere sterktes van Darunavir Krka verkrijgbaar.

Dosis voor volwassenen die eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)

De dosis is ofwel:

- 600 milligram Darunavir Krka (1 Darunavir Krka tablet van 600 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, tweemaal per dag.

OFWEL

- 800 milligram Darunavir Krka (2 Darunavir Krka tabletten van 400 milligram of 1 Darunavir Krka tablet van 800 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag. Darunavir Krka tabletten van 400 milligram en 800 milligram mogen alleen worden gebruikt voor het schema van 800 milligram eenmaal per dag.

Besprek met uw arts welke dosis voor u de juiste is.

Aanwijzingen voor volwassenen

- Neem Darunavir Krka altijd samen in met ritonavir. Darunavir Krka werkt niet goed zonder ritonavir.
- Neem 's ochtends één tablet van 600 milligram Darunavir Krka samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem 's avonds één tablet van 600 milligram Darunavir Krka samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem Darunavir Krka in samen met voedsel. Darunavir Krka werkt niet goed zonder voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Slik de tabletten door met een drank, zoals water of melk.

Dosis voor kinderen vanaf 3 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kilogram die nog geen antiretrovirale geneesmiddelen hebben gebruikt (de arts van uw kind zal dit bepalen)

De arts zal de juiste eenmaal daags te nemen dosis bepalen op basis van het lichaamsgewicht van het kind (zie de tabel hieronder). Deze dosis mag niet hoger zijn dan de dosis die voor volwassenen wordt aanbevolen. Die is 800 milligram Darunavir Krka samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.

De arts zal u vertellen hoeveel het kind moet innemen van de Darunavir Krka-tabletten en hoeveel ritonavir.

Gewicht	Eén dosis Darunavir Krka is	Eén dosis ritonavir^a is
Tussen 15 en 30 kilogram	600 milligram	100 milligram
Tussen 30 en 40 kilogram	675 milligram	100 milligram
Meer dan 40 kilogram	800 milligram	100 milligram

^a ritonavir drank: 80 milligram per milliliter

Dosis voor kinderen vanaf 3 jaar die minstens 15 kilogram wegen die eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (de arts van uw kind zal dit bepalen)

De arts zal de juiste dosis bepalen gebaseerd op het gewicht van het kind (zie tabel hieronder). De arts zal bepalen wat het meest geschikt is voor het kind: inname eenmaal per dag of tweemaal per dag.

Deze dosis mag de aanbevolen dosis voor volwassenen, die 600 milligram Darunavir Krka samen met 100 milligram ritonavir tweemaal per dag of 800 milligram Darunavir Krka samen met 100 milligram ritonavir eenmaal per dag bedraagt, niet overschrijden. De arts zal u zeggen hoeveel tabletten Darunavir Krka en hoeveel ritonavir het kind moet nemen. Er zijn tabletten met lagere sterktes beschikbaar om het juiste doseringsschema samen te stellen.

Uw arts zal bepalen of Darunavir Krka tabletten geschikt zijn voor het kind.

Dosering voor tweemaal per dag

Gewicht	Eén dosis is
Tussen 15 en 30 kilogram	375 milligram Darunavir Krka + 50 milligram ritonavir tweemaal daags
Tussen 30 en 40 kilogram	450 milligram Darunavir Krka + 60 milligram ritonavir tweemaal daags
Meer dan 40 kilogram*	600 milligram Darunavir Krka + 100 milligram ritonavir tweemaal daags

* Voor kinderen vanaf 12 jaar en die ten minste 40 kilogram wegen, zal de arts van uw kind bepalen of Darunavir Krka 800 milligram eenmaal per dag kan worden gebruikt. Deze dosis kan niet met 600 milligram tabletten worden bereikt. Er zijn andere sterktes van Darunavir Krka beschikbaar.

Inname eenmaal per dag

Gewicht	Eén dosis Darunavir Krka is	Eén dosis ritonavir^a is
Tussen 15 en 30 kilogram	600 milligram	100 milligram
Tussen 30 en 40 kilogram	675 milligram	100 milligram
Meer dan 40 kilogram	800 milligram	100 milligram

^a ritonavir drank: 80 milligram per milliliter

Instructies voor kinderen

- Het kind moet Darunavir Krka altijd samen met ritonavir innemen. Darunavir Krka kan niet goed werken zonder ritonavir.
- Het kind moet de juiste dosis Darunavir Krka en ritonavir tweemaal per dag of eenmaal per dag innemen. Indien Darunavir Krka tweemaal per dag wordt voorgeschreven, moet het kind één dosis 's morgens en één dosis 's avonds innemen. De arts van uw kind zal het geschikte doseringsschema voor uw kind bepalen.
- Het kind moet Darunavir Krka innemen met voedsel. Darunavir Krka kan niet goed werken zonder voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Het kind moet de tabletten doorslikken met een drank, zoals water of melk.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u dit **binnen 6 uur** opmerkt, moet u de gemiste dosis onmiddellijk innemen. Neem ze altijd in met ritonavir en voedsel. Als u dit **na meer dan 6 uur** opmerkt, dan slaat u de inname over en neemt u de volgende dosis zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Moet u overgeven na het innemen van Darunavir Krka en ritonavir?

Als u **binnen 4 uur** na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Krka en ritonavir met voedsel innemen. Als u **meer dan 4 uur** na het innemen van het middel moet overgeven, dan hoeft u geen nieuwe dosis Darunavir Krka en ritonavir in te nemen tot het volgende normaal geplande tijdstip van inname.

Neem contact op met uw arts **als u niet zeker weet** wat u moet doen als u een dosis heeft gemist of als u heeft overgegeven.

Stop niet met Darunavir Krka zonder met uw arts te overleggen

Anti-hiv-middelen kunnen kan ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met Darunavir Krka, ook niet als u zich beter voelt. Spreek er eerst over met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Raadpleeg uw arts indien bij u één van de volgende bijwerkingen optreedt

Er zijn leverproblemen gemeld, die soms ernstig kunnen zijn. Uw arts moet bloedtesten doen voordat u begint met de behandeling met Darunavir Krka. Als u een chronische hepatitis B- of C-infectie heeft,

moet uw arts vaker uw bloed controleren omdat u een verhoogde kans heeft op de ontwikkeling van leverproblemen. Spreek met uw arts over de klachten en symptomen van leverproblemen. Dit zijn onder andere: geel worden van uw huid of uw oogwit, donkere urine (de kleur van thee), licht gekleurde ontlasting (stoelgang), misselijkheid, braken, verminderde eetlust, of (aanhoudende) pijn of pijn en ongemak aan de rechterzijde onder uw ribben.

Huiduitslag (vaker voorkomend in combinatie met raltegravir), jeuk. De uitslag is doorgaans licht tot matig. Huiduitslag kan ook een symptoom zijn van een zeldzame ernstige aandoening. Het is dan ook belangrijk om met uw arts te praten als u huiduitslag krijgt. Uw arts zal u advies geven over de behandeling van uw symptomen en of de behandeling met Darunavir Krka moet worden stopgezet.

Andere ernstige bijwerkingen waren suikerziekte (diabetes) (vaak) en ontsteking van de alvleesklier (soms).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kan meer dan 1 op de 10 personen treffen)

- diarree.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 10 personen treffen)

- braken, misselijkheid, buikpijn of opgezetten buik, gestoorde spijsvertering (dyspepsie), winderigheid
- hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, sufheid, gevoelloosheid, tinteling of pijn in de handen of voeten, krachtverlies, moeilijk in slaap vallen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 100 personen treffen)

- pijn op de borst, veranderingen in het elektrocardiogram, snelle hartslag
- verminderde of vreemde gevoeligheid van de huid, gevoel alsof er naalden prikken, aandachtsstoornis, geheugenverlies, evenwichtsproblemen
- ademhalingsmoeilijkheden, hoesten, neusbloedingen, geïrriteerde keel
- ontsteking van de maag of de mond, maagzuur, kokhalzen, droge mond, ongemak in de buik, verstopping, boeren
- nierfalen, nierstenen, moeilijk plassen, heel vaak of heel veel plassen, soms 's nachts
- netelroos, ernstige zwelling van de huid en andere weefsels (meestal de lippen of de ogen), eczeem, overmatig zweten, nachtelijk zweten, haarverlies, puistjes, schilferige huid, kleuring van de nagels
- spierpijn, spierkramp of spierzwakte, pijn in de armen of benen, botontkalking (osteoporose)
- tragere werking van de schildklier. Dit kan men zien aan een bloedonderzoek
- hoge bloeddruk, blozen
- rode of droge ogen
- koorts, zwelling van de benen als gevolg van vocht, malaise, prikkelbaarheid, pijn
- symptomen van infectie, herpes simplex (blaasjes op slijmvliezen, zoals een koortslip)
- erectiestoornissen, vergroting van de borsten
- slaapstoornissen, slaperigheid, depressie, angst, abnormale dromen, minder zin in seks.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kan tot 1 op de 1000 personen treffen)

- een reactie die DRESS wordt genoemd [dit is een ernstige huiduitslag, die gepaard kan gaan met koorts, vermoeidheid, zwelling van het gezicht of de lymfeklieren, toename van het aantal eosinofielen (een bepaald type witte bloedcellen), effecten op de lever, nieren of longen]
- hartaanval, trage hartslag, hartkloppingen
- problemen met zien
- koude rillingen, vreemd gevoel
- verward gevoel of desoriëntatie, veranderde stemming, rusteloosheid
- flauwvallen, epileptische aanvallen, veranderde smaak of verlies van smaak
- zweertjes in de mond, bloed braken, ontsteking van de lippen, droge lippen, beslagen tong
- loopneus
- huidletsels, droge huid
- stijve spieren of gewrichten, gewrichtspijn met of zonder ontsteking
- veranderingen in hoeveelheden van bepaalde bloedcellen of in de samenstelling van het bloed.

Dit kan worden aangetoond in bloed- en/of urineonderzoeken. Uw arts zal dit uitleggen. Een voorbeeld is: verhoogd aantal van sommige witte bloedcellen.

Sommige bijwerkingen zijn kenmerkend voor anti-hiv-geneesmiddelen die tot dezelfde groep behoren als Darunavir Krka. Het zijn:

- spierpijn, gevoeligheid of zwakte. In zeldzame gevallen waren deze spierstoornissen ernstig.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Houd de fles goed gesloten om te beschermen tegen vocht.

Houdbaarheid na eerste opening: 3 maanden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is darunavir. Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.
- De andere bestanddelen zijn cellulose, microkristallijn; crospovidon, hydroxypropylcellulose; silica, colloïdaal watervrij; gesilicificeerd microkristallijn cellulose (cellulose, microkristallijn, silica, colloïdaal watervrij) en magnesiumstearaat (E470b) in de tabletkern en poly (vinylalcohol), macrogol, titaniumdioxide (E171), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172) in de filmomhulling.

Hoe ziet Darunavir Krka eruit als en de inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten (tabletten) zijn oranjeachtig bruin, ovaal, biconvex, gegraveerd met een merkteken S2 aan één kant. Afmeting tablet: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka is verkrijgbaar in flessen met 30 filmomhulde tabletten (1 fles met 30 filmomhulde tabletten), 60 filmomhulde tabletten (2 flessen met 30 filmomhulde tabletten), 90 filmomhulde tabletten (3 flessen met 30 filmomhulde tabletten) tabletten) en 180 filmomhulde tabletten (6 flessen met 30 filmomhulde tabletten) in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)
Consilient Health Limited
Tel: +353 (0)1 2057760

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.