BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten
Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten
Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten
Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg darunavir.

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg darunavir.

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg darunavir.

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet (tablet).
Wit- tot gebroken-witgekleurde, ovale, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 9,7 mm bij 4,6 mm, met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘DV1’ aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet (tablet).
Wit- tot gebroken-witgekleurde, capsule vormige, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 12,75 mm bij 6,3 mm, met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘DV2’ aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet (tablet).
Wit- tot gebroken-witgekleurde, ovale, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 16,5 mm bij 8,2 mm, met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘DV3’ aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet (tablet).
Wit- tot gebroken-witgekleurde, ovale, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 21,2 mm bij10,6 mm, met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘DV5’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg en 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 Viatris 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.

ART-voorbehandelde volwassen patiënten
Het aanbevolen doseringsschema voor darunavir is 600 mg tweemaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir tweemaal daags met voedsel. Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg en 600 mg tabletten kunnen worden gebruikt om een schema van tweemaal daags 600 mg op te stellen.

Het gebruik van 75 mg en 150 mg tabletten om de aanbevolen dosis te bereiken, is aangewezen als er problemen zijn met het doorslikken van de 300 mg of de 600 mg tabletten. Voordat u darunavir-tabletten voorschrijft aan jonge kinderen, moet u nagaan of ze in staat zijn om volledige tabletten in te slikken. Voor jonge kinderen die niet in staat zijn tabletten te slikken, moet onderzocht worden of er geschiktere samenstellingen beschikbaar zijn die darunavir bevatten.

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

ART-naïeve pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg)
De dosering van darunavir en ritonavir bij pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht is weergegeven in de onderstaande tabel.

Aanbevolen dosis voor therapienaïeve pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar) voor darunavir tabletten en ritonavir[a]	
Lichaamsgewicht (kg)	**Dosis (eenmaal daags met voedsel)**
≥ 15 kg tot < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags

≥ 30 kg tot < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir eenmaal daags

[a] ritonavir 80 mg/ml drank

ART-voorbehandelde pediatrische 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 darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAMs)* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en ≥ 100 x 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 dosering van darunavir en ritonavir bij pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht is weergegeven in de onderstaande tabel. De aanbevolen dosis darunavir samen met een lage dosis ritonavir mag de aanbevolen dosis voor volwassenen (600/100 mg tweemaal daags of 800/100 mg eenmaal daags) niet overschrijden.

Aanbevolen dosis voor voorbehandelde pediatrische 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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris (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
- domperidone
- naloxegol

- lurasidon, pimozide, quetiapine, sertindol(zie rubriek 4.5)
- triazolam, midazolam oraal toegediend (voor voorzichtigheid met betrekking tot parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5)
- sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, avanafil
- simvastatine, lovastatine en lomitapide (zie rubriek 4.5).
- ticagrelor (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 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 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 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 x 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 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 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 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.

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
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 ontstekingssymptomen 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-immune hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler 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).

Darunavir Viatris bevat natrium

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg en 600 mg filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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.

Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir met geneesmiddelen waarvan de actieve metaboliet(en) gevormd is (zijn) door CYPA3, kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en), wat mogelijk leidt tot verlies van hun therapeutisch effect (zie de Interactietabel hieronder).

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

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

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de cytochromen CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, toonde een toegenomen activiteit aan van CYP2C9 en CYP2C19 en een inhibitie van de activiteit van CYP2D6, in aanwezigheid van darunavir/ritonavir. Dit kan worden toegeschreven aan de aanwezigheid van een lage dosis ritonavir. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir met geneesmiddelen die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (zoals flecaïnide, propafenon, metoprolol) kan aanleiding geven tot een toename van de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Dit kan een toename of een langere duur van zowel hun therapeutische effecten als bijwerkingen tot gevolg hebben. Gelijktijdige toediening van darunavir en ritonavir 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-glycoproteine, 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, azole-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 (↔), onder (↓) of boven (↑) 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		
Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24u} ↓ 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.
Hiv nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's)		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	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 tenofovir disoproxil, 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 met darunavir met een lage dosis ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht voor deze geneesmiddelen in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's.
Hiv niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% [#]darunavir AUC ↓ 13% [#]darunavir C_{min} ↓ 31% [#]darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz door remming van CYP3A) (↓ darunavir door inductie van CYP3A)	Klinische opvolging van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan efavirenz, kan aangewezen zijn als darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met efavirenz. Efavirenz in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C_{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir/ritonavir, dient het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).
Etravirine 100 mg tweemaal daags	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C_{min} ↓ 49% etravirine C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met etravirine **200 mg tweemaal daags**
Nevirapine 200 mg tweemaal daags	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C_{min} ↑ 47% nevirapine C_{max} ↑ 18% [#] darunavir: 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.

HIV Proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags in combinatie met atazanavir 300 mg eenmaal daags.	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir.
Indinavir 800 mg tweemaal daags	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ [#]darunavir AUC ↑ 24% [#]darunavir C_{min} ↑ 44% [#]darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags.	Bij gebruik in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn.
Saquinavir 1000 mg tweemaal daags	[#]darunavir AUC ↓ 26% [#]darunavir C_{min} ↓ 42% [#]darunavir C_{max} ↓ 17% [#]saquinavir AUC ↓6% [#]saquinavir C_{min} ↓ 18% [#]saquinavir C_{max} ↓ 6% 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.	Het wordt niet aanbevolen darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, te combineren met saquinavir.
HIV Proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags Lopinavir/ritonavir 533/133,3 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%[‡] 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	Door een daling van de blootstelling (AUC) aan darunavir met 40% werden geen geschikte doses van de combinatie vastgesteld. Daarom is het gelijktijdig innemen van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

CCR5-ANTAGONIST		
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 verwaht 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 Flecaïnide Lidocaine (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		
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 darunavir tegelijk toegediend met een lage dosis ritonavir. Voor patiënten met nierinsufficiëntie dient de Samenvatting van de Productkenmerken voor claritromycine te worden geraadpleegd voor de aanbevolen dosis.

ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA		
ApixabanRivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Het gebruik van geboost darunavir, met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en getransporteerd door P-gb wordt niet aanbevolen aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.
Dabigatranextilaat Edoxaban	dabigatranetexilaat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: klinische opvolging en/of dosisvermindering van het DOAC dient overwogen te worden wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met darunavir/ritonavir. Gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir met ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Ticagrelor	Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir met ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne).	Gelijktijdige toediening van clopidogrel met geboost darunavir wordt niet aanbevolen.
clopidogrel	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met geboost darunavir zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen	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 CYP450-enzymen).	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, mag niet worden gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen.

Carbamazepine 200 mg tweemaal daags	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine 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 *geboost* darunavir met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als geboost darunavir gelijktijdig wordt toegediend met clonazapam.
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-METICA		
Domperidon	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van domperidon met geboost darunavir is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van 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 Isavuconaol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	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) 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)	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.
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 rubriek 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 Cmin ↔ artemether Cmax ↓ 18% dihydroartemisinine AUC ↓ 18% dihydroartemisinine Cmin ↔ dihydroartemisinine Cmax ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine Cmin ↑ 126% lumefantrine Cmax ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 13% darunavir Cmax ↔	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.
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine Rifapentine	Niet onderzocht. Rifapentine en rifampicine zijn sterke CYP3A-inductoren die een aanzienlijke daling van de concentraties van andere proteaseremmers blijken te veroorzaken. Dit kan resulteren in virologisch falen en ontwikkeling van resistentie (inductie van CYP450-enzymen). Bij pogingen om de verminderde blootstelling te compenseren door verhoging van de dosis van andere proteaseremmers met een lage dosis ritonavir, werd een hoge frequentie van leverreacties waargenomen met rifampicine.	Gelijktijdig gebruik van rifapentine met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Rifabutine 150 mg om de andere dag	rifabutine AUC** ↑ 55% rifabutine C_{min}** ↑ ND rifabutine C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-*O*-desacetylmetaboliet) De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien tussen behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en bij behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ca. tienvoudige verhoging in de dagelijkse blootstelling aan de actieve metaboliet 25-*O*-desacetylrifabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-*O*-desacetylmetaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de C_{max} een vergelijkbare waarde hield. Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken. (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).	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 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 en pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BÈTABLOKKERS		
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)	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. Andere corticosteroïden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn waneer gelijktijdig *geboost* darunavir wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.	Gelijktijdig gebruik van *geboost* darunavir en corticosteroïden (alle toedieningswegen) door CYP3A kan het risico op de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder cushingsydroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A- metabolisme, bijvoorbeeld beclametason,moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.
Dexamethason (systemisch)	Niet onderzocht. Dexamethason kan de plasmaconcentraties van darunavir verlagen (inductie van CYP3A).	Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het wordt gegeven in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir.

ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterker ervan verlaagt. (CYP3A-inductie)	Indien gelijktijdig toegediend met darunavir en een lage dosis ritonavir, dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord.
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	*Geboost* darunavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van CYP3A en OATP1B)	Gelijktijdig gebruik van *geboost* darunavir en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan geboost darunavir de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen. (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	Het wordt niet aanbevolen geboost darunavir gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir.
KRUIDENMIDDELEN		
Sint-janskruid *(Hypericum perforatum)*	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 (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt reeds sint-janskruid inneemt, moet het sint-janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de *viral load* worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir (remming van CYP3A).	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, met lovastatine en simvastatine, is dan ook gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine 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).
H_2-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	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.
Everolimus		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 plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en darunavir, gelijktijdig toegediend met een lage dosis ritonavir, wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie.

NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon 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 *geboost* darunavir de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als geboost darunavir en 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] norethindron AUC ↓ 14% [β] norethindron C_{min} ↓ 30% [β] norethindron C_{max} ↔ [β] [β] met darunavir/ritonavir	Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletietherapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.
OPIOÏDE ANTAGONISTEN		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van geboost 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.
PROTONPOMPREMMERS		
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 protonpompremmers.

SEDATIVA/HYPNOTICA		
Buspiron Clorazepaat 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. Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan dit een sterke verhoging veroorzaken van de concentratie van deze benzodiazepine. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam met andere proteaseremmers suggereren een mogelijk 3- tot 4-voudige verhoging van de plasmaconcentraties van midazolam.	Klinische opvolging wordt aanbevolen als darunavir wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica dient te worden overwogen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig wordt toegediend met darunavir, samen met een lage dosis ritonavir, dient dat plaats te vinden op een intensive care afdeling of in een vergelijkbare setting waarin strikte klinische controle en gepaste medische behandeling in geval van een ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie verzekerd zijn. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend.
Midazolam (oraal) Triazolam		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 geboost 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 behandelrichtlijnenwordt een therapie met twee proteaseremmers in het algemeen niet aangeraden.

‡ Studie werd uitgevoerd met tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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-ontstekingssyndroom, trombocytopenie, osteonecrose, diarree, hepatitis en pyrexie.

In de analyse na 96 weken was het veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij therapienaïeve personen vergelijkbaar met dat waargenomen met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij personen die al eerder waren behandeld, met uitzondering van nausea, 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 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
Infecties en parasitaire aandoeningen	
soms	herpes simplex
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
soms zelden	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie verhoogd aantal eosinofielen

Immuunsysteemaandoeningen	
soms	immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel)
Endocriene aandoeningen	
soms	hypothyreoïdie, verhoogd serum-thyroïd-stimulerend hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
vaak	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie
soms	jicht, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsafname, gewichtstoename, hyperglykemie, insulineresistentie, verlaagd *high density* lipoproteïne, verhoogde eetlust, polydipsie, verhoogd serumlactaatdehydrogenase
Psychische stoornissen	
vaak	slapeloosheid
soms	depressie, desoriëntatie, angst, slaapstoornis, abnormale dromen, nachtmerrie, verminderd libido
zelden	verwardheid, veranderde stemming, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
vaak	hoofdpijn, perifere neuropathie, duizeligheid
soms	lethargie, paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie, aandachtsstoornis, verminderd geheugen, somnolentie
zelden	syncope, convulsie, ageusie, slaapfaseritmestoornis
Oogaandoeningen	
soms	hyperemie van de conjunctiva, droog oog
zelden	visuele stoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
soms	vertigo
Hartaandoeningen	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op elektrocardiogram, tachycardie
zelden	acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
soms	hypertensie, blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
soms	dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
zelden	rinorroe
Maagdarmstelselaandoeningen	
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
Lever- en galaandoeningen	
vaak	gestegen alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, gestegen transaminase, gestegen aspartaataminotransferase, gestegen serumbilirubine, gestegen serum-alkalische fosfatase, gestegen gamma-glutamyltransferase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
soms	myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, gestegen serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
Nier- en urinewegaandoeningen	
soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nocturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
soms	erectiele disfunctie, gynecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
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-ontstekingssyndroom
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-immune hepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler 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. angezien 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 x 10^{-12} M). Het remt selectief de splitsing (cleavage) van door hiv-gecodeerde gag-pol-polyproteïnen in cellen geïnfecteerd met het virus. Zo wordt de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels verhinderd.

Antivirale activiteit *in vitro*
Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyten/macrofagen met mediane EC_{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 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 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 ≤ 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-porteasemutaties en verlies van gevoeligheid voor proteaseremmers bij gevallen van virologisch falen bij eindpunt in de studies *ARTEMIS*, *ODIN*

en *TITAN*.

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

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

[b] IAS-USA-lijsten

Kruisresistentie

De darunavir-FC was lager dan 10 voor 90% van 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 Viatris 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-weken-analyse van de Fase III-studie *TITAN* bij ART-voorbehandelde, lopinavir-naïeve patiënten, op de 48-weken-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-weken-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	Verschil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
mediane verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. *baseline* (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			
Resultaten	Darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N=296	Verschil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Hiv-1-RNA bij aanvang (kopieën/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Aantal CD4+-cellen bij aanvang (x 10^6/l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Hiv-1-stam			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Overig[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Gemiddelde verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. aanvang (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Registraties volgens het TLOVR-algoritme
[b] Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons
[c] Stammen A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF en CRF06_CPX
[d] Verschil in gemiddelden
[e] Op basis van Last Observation Carried Forward

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

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

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

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

POWER 1 en POWER 2, gecombineerde gegevens						
	Week 48			Week 96		
Resultaten	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131	Controle n=124	Verschil tussen behandelingen	Darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags n=131	Controle n=124	Verschil tussen behandelingen
Hiv-RNA < 50 kopieën/ml[a]	45,0% (59)	11,3% (14)	33,7% (23,4%; 44,1%)[c]	38,9% (51)	8,9% (11)	30,1% (20,1; 40,0)[c]
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline* (x 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.

	Aantal mutaties bij *baseline*[a]				**DRV-FC bij *baseline*[b]**			
Respons (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml in week 24) %, n/N	**Alle groepen samen**	**0-2**	**3**	**≥ 4**	**Alle groepen samen**	**≤ 10**	**10-40**	**> 40**
Alle patiënten	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	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 EC_{50}

[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 Viatris 400 mg en 800 mg tabletten.

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

DELPHI is een open-label, Fase II-studie waarin de farmacokinetiek, de veiligheid, de tolerantie en de werkzaamheid van darunavir samen met een lage dosis ritonavir werden onderzocht bij 80 ART-voorbehandelde, hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 20 kg. Deze patiënten kregen darunavir/ritonavir tweemaal daags toegediend in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2 voor aanbevelingen voor de dosering gebaseerd op het lichaamsgewicht). De virologische respons werd gedefinieerd als een daling van de plasma-hiv-1-RNA-*viral load* van ten minste 1,0 $\log_{10}$ 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	
Resultaten in week 48	Darunavir/ritonavir N=80
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	47,5% (38)
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	147

[a] Registraties volgens het TLOVR-algoritme.

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

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

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar
De farmacokinetiek, veiligheid, tolerantie en werkzaamheid van darunavir/ritonavir tweemaal daags in combinatie met andere antiretrovirale middelen bij 21 ART-voorbehandelde hiv-1-geïnfecteerde pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar met een gewicht van 10 kg tot < 20 kg werd beoordeeld in een open-label, Fase II-studie, ***ARIEL***. Patiënten kregen een tweemaal daags behandelingsregime op basis van het lichaamsgewicht: patiënten van 10 kg tot < 15 kg kregen darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg tweemaal daags en patiënten van 15 kg tot < 20 kg kregen darunavir/ritonavir 375/50 mg tweemaal daags. Op week 48 werd de virologische respons, gedefinieerd als het percentage patiënten met bevestigde hiv-1-RNA-*viral load* in het plasma van < 50 kopieën/ml, beoordeeld bij 16 pediatrische patiënten van 15 kg tot < 20 kg en 5 pediatrische patiënten van 10 kg tot < 15 kg die darunavir/ritonavir kregen in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2 voor doseringsaanbevelingen op basis van lichaamsgewicht).

ARIEL		
Resultaten 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. *baseline*[b]	4	4
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	16	241

[a] Registraties volgens het TLOVR-algoritme.
[b] NC=F

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van darunavir, samen toegediend met ritonavir, zijn onderzocht bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten. De blootstelling aan darunavir was bij hiv-1-geïnfecteerde patiënten hoger dan bij gezonde proefpersonen. De toegenomen blootstelling aan darunavir bij hiv-1-patiënten, in vergelijking met gezonde proefpersonen, kan verklaard worden door de hogere concentraties van α_1-zuur glycoproteïne 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 ± 59,0 l (gemiddelde ± SD). Dit nam toe tot 131 ± 49,9 l (gemiddelde ± SD) in aanwezigheid van 100 mg ritonavir 2x per dag.

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

Eliminatie
Na een dosis van 400/100 mg ^{14}C-darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis van ^{14}C-darunavir worden teruggevonden in respectievelijk feces en urine. Ongeveer 41,2% en 7,7% van de toegediende dosis darunavir werd onveranderd uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van darunavir was ongeveer 15 uur bij combinatie met ritonavir.
De intraveneuze klaring van darunavir alleen (150 mg) en in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir was respectievelijk 32,8 l/uur en 5,9 l/uur.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
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 pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, liet zien dat darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags leidde tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen. Daarom mag dezelfde eenmaaldaagse dosering gebruikt worden bij voorbehandelde adolescenten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die geen met

darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 10 voorbehandelde pediatrische patiënten van 3 tot < 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg tot < 20 kg, liet zien dat doseringen op basis van het lichaamsgewicht resulteerden in een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die die werd bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen (zie rubriek 4.2). Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstellingen aan darunavir bij pediatrische patiënten met leeftijden van 3 tot < 18 jaar de blootstellingen aan darunavir zoals waargenomen in de klinische studies. Dit maakte het mogelijk doseringsschema's met eenmaaldaagse inname van darunavir/ritonavir op basis van het lichaamsgewicht vast te stellen voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg die ofwel ART-naïef zijn, ofwel zijn voorbehandeld, geen DRV-RAM's* hebben en in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en ≥ 100 x 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 zwangerschaps-trimester (n=12)[a]**	**Derde zwangerschaps-trimester (n=12)**	**Postpartum (6-12 weken) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12u}, ng.u/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min}, ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

[a] n=11 voor AUC_{12u}

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In toxicologische onderzoeken met herhaalde toediening bij muizen, ratten en honden werd er slechts een beperkt effect waargenomen van de behandeling met darunavir. Bij knaagdieren waren de doelorganen het hematopoëtisch systeem, het bloedstollingssysteem, de lever en de schildklier. Een variabele maar beperkte daling van de 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 15e dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit voor het moederdier. Het functioneren na spenen werd niet beïnvloed door gebruik van darunavir alleen of in combinatie met ritonavir. Bij juveniele ratten waaraan tot op dag 23-26 darunavir werd toegediend, werd een verhoogde sterfte waargenomen, met convulsies bij sommige dieren. De blootstelling in plasma, lever en hersenen lag aanzienlijk hoger dan bij volwassen ratten na toedienen van vergelijkbare doses in mg/kg tussen dag 5 en dag 11 van hun leven. Na dag 23 van hun leven was de blootstelling vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. De verhoogde blootstelling was waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk te wijten aan de immaturiteit van de geneesmiddel metaboliserende enzymen in jongere dieren. Er werd geen behandelingsgerelateerde mortaliteit waargenomen bij juveniele ratten bij toediening van 1.000 mg/kg darunavir (enkele dosis) op dag 26 van hun leven of 500 mg/kg (herhaalde dosering) van dag 23 tot dag 50 van hun leven, en de blootstellingen en het toxiciteitsprofiel waren vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassen ratten.

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

Darunavir werd op carcinogene eigenschappen beoordeeld door middel van orale toediening per maagsonde aan muizen en ratten gedurende periodes tot 104 weken. Aan muizen werden dagelijkse doseringen van 150, 450 en 1.000 mg/kg toegediend en aan ratten doseringen van 50, 150 en 500 mg/kg. Bij mannelijke en vrouwelijke dieren van beide soorten werden dosisgerelateerde toenamen van de incidenties van hepatocellulaire adenomen en carcinomen waargenomen. Bij mannelijke ratten werden folliculaire celadenomen van de schildklier waargenomen. De toediening van darunavir leidde niet tot een statistisch significante toename van de incidentie van andere goedaardige of kwaadaardige neoplasieën bij muizen of ratten. De waargenomen hepatocellulaire tumoren en schildkliertumoren bij knaagdieren worden geacht slechts een beperkte relevantie voor de mens te hebben. Herhaalde toediening van darunavir aan ratten leidde tot inductie van microsomale leverenzymen en tot een toegenomen eliminatie van schildklierhormoon, waardoor ratten – maar niet mensen – vatbaarder zijn voor schildkliertumoren. Bij de hoogste onderzochte doseringen was de systemische blootstelling (op basis van de AUC) aan darunavir tussen 0,4 en 0,7 keer zo hoog (muizen) en tussen 0,7 en 1 keer zo hoog (ratten) ten opzichte van de waarden gezien bij de mens bij de aanbevolen therapeutische doses.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Natriumzetmeelglycolaat
Hypromellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van de tablet

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Houdbaarheid na het openen van de HDPE-fles: 100 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking met 480 tabletten en 480x1 tabletten.
Koudgevormde PVC/aluminium/OPA/aluminium blisterverpakking met 480 tabletten en 480x1 tabletten.
HDPE-flesverpakking met een PP-schroefdop met 480 tabletten.

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking met 240 tabletten en 240x1 tabletten.
Koudgevormde PVC/aluminium/OPA/aluminium blisterverpakking met 240 tabletten en 240x1 tabletten.
HDPE-flesverpakking met een PP-schroefdop met 60 en 240 tabletten.

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking met 30, 60 en 120 tabletten en 120x1 tabletten.
Koudgevormde PVC/aluminium/OPA/aluminium blisterverpakking met 30, 60 en 120 tabletten en 120x1 tabletten.
HDPE-flesverpakking met een PP-schroefdop met 30 en 120 tabletten.

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking met 30 en 60 tabletten en 60x1 tabletten.
Koudgevormde PVC/aluminium/OPA/aluminium blisterverpakking met 30 en tabletten en 60x1 tabletten.
HDPE-flesverpakking met een PP-schroefdop met 30, 60, 90 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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2017
Datum van laatste verlenging: 16 september 2021

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 Viatris 400 mg filmomhulde tabletten
Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir.

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet (tablet).
Wit- tot gebroken-witgekleurde, ovale, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 19,2 mm bij 9,6 mm, met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘DV4’ aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulde tablet (tablet).
Wit- tot gebroken-witgekleurde, ovale, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 21,2 mm bij 10,6 mm, met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘DV8’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Darunavir Viatris 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 ≥ 100 x 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 af van welke farmacokinetische versterker wordt gebruikt: ritonavir of cobicistat. Voor darunavir kunnen daarom verschillende contra-indicaties en aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden, afhankelijk van of de stof wordt *geboost* met ritonavir of met cobicistat (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Dosering

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

ART-naïeve volwassen patiënten
Het aanbevolen doseringsschema is 800 mg eenmaal daags ingenomen met cobicistat 150 mg eenmaal daags of met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel. Darunavir Viatris 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 ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.1), kan een schema van 800 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags of met ritonavir 100 mg eenmaal daags, in te nemen met voedsel, worden gebruikt. Darunavir 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 75 mg, 150 mg, 300 mg en 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, of 800 mg eenmaal daags, in te nemen met cobicistat 150 mg eenmaal daags met voedsel (bij adolescente patiënten van 12 jaar of ouder). Darunavir Viatris 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het regime van 800 mg eenmaal daags te realiseren.. Het is niet vastgesteld welke dosis van cobicistat moet worden gebruikt samen met darunavir bij kinderen jonger dan 12 jaar.

ART-voorbehandelde pediatrische patiënten (3 tot 17 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg)
Het is niet vastgesteld welke dosis van cobicistat moet worden gebruikt samen met darunavir bij kinderen jonger dan 12 jaar.

De aanbevolen doseringsschema's zijn als volgt:

- Bij ART-voorbehandelde patiënten die geen DRV-RAM's* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.1), kan een doseringsschema worden gebruikt van 800 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg

eenmaal daags,in te nemen met voedsel, of van 800 mg eenmaal daags, in te nemen met cobicistat 150 mg eenmaal daags met voedsel (bij adolescente patiënten van 12 jaar of ouder). Darunavir 400 mg en 800 mg tabletten kunnen worden gebruikt om het schema van eenmaal daags 800 mg op te stellen. De dosis van cobicistat die met Darunavir Viatris moet 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 Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg en 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 cobicistat of ritonavir wordt opgemerkt binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis darunavir met cobicistat of 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 cobicistat of ritonavir en het aanbevolen dosisinterval van ongeveer 24 uur.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Viatris met cobicistat of ritonavir met voedsel te worden ingenomen. Als eenpatiënt meer dan 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, hoeft de patiënt geen nieuwe dosis Darunavir Viatris met cobicistat of 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). Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan er geen aanbeveling worden gedaan over het gebruik van darunavir/cobicistat bij deze patiënten.

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

Darunavir Viatris 400 en 800 mg tabletten zijn niet geschikt voor deze patiëntengroep. Andere formuleringen zijn beschikbaar, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg tabletten en 100 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.

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 Viatris in te nemen met cobicistat of met een lagedosis 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.

Gebruik bij 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
- 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).
- 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 400 mg en 800 mg 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).

<u>ART-voorbehandelde patiënten - eenmaaldaagse dosering</u>
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 x 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).

<u>Pediatrische patiënten</u>
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 tenofovirdisoproxil en cobicistat gepaard gaat met een hoger risico op renale bijwerkingen in vergelijking met schema's met tenofovirdisoproxil zonder cobicistat.

Patiënten met hemofilie
Er 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.

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
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 ontstekingssymptomen 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-immune hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler 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 Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg en 600 mg tabletten (zie rubriek 4.5).

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

Darunavir Viatris bevat natrium

Darunavir Viatris 400 mg en 800 mg filmomhulde tabletten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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.

Gelijktijdige toediening van darunavir/ritonavir met geneesmiddelen waarvan de actieve metaboliet(en) gevormd is (zijn) door CYPA3, kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en), wat mogelijk leidt tot verlies van hun therapeutisch effect (zie de Interactietabel hieronder).

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

Het globale farmacokinetische versterkingseffect van ritonavir was een ongeveer 14-voudige toename van de systemische blootstelling aan darunavir wanneer één enkele orale dosis van 600 mg darunavir

werd toegediend in combinatie met 100 mg ritonavir tweemaal daags. Darunavir mag dan ook alleen maar worden gebruikt in combinatie met een farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Een klinische studie, gebruikmakend van een cocktail van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door de cytochromen CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, toonde een toegenomen activiteit aanvan 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 OATP1B3voor darunavir *geboost* met ritonavir zijn gelijkaardig aan de aanbevelingen voor darunavir *geboost* met cobicistat (zie de contra-indicaties en de aanbevelingen in de betreffende alinea hierboven). Cobicistat150 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 (↔), onder (↓) of boven (↑) 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		
Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors –INSTI's)		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24u} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Op basis van studievergelijkingen met historische farmacokinetische gegevens.	*Geboost* darunavir en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.
Raltegravir	Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken.	Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. *Geboost* darunavir kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir.
Hiv nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NRTI's)		
Didanosine 400 mg eenmaal daags	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	*Geboost* darunavir en didanosine, kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt. Didanosine moet worden toegediend op een lege maag; derhalve moet het worden toegediend 1 uur voor of 2 uur na *geboost* darunavir, dat met voedsel wordt gegeven.
Tenofovirdisoproxil 245 mg eenmaal daags ‡	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir door effect op transport van MDR-1 in de niertubuli)	Opvolging van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als *geboost* darunavir gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen. 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 *geboost* darunavir.

Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Niet onderzocht. Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP450 wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht voor deze geneesmiddelen in combinatie met *geboost* darunavir.	*Geboost* 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.
Hiv niet-nucleoside/nucleotide reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)		
Efavirenz 600 mg eenmaal daags	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz door remming van CYP3A) (↓ darunavir door inductie van CYP3A)	Klinische opvolging van toxiciteit van het centraal zenuwstelsel, geassocieerd met een verhoogde blootstelling aan efavirenz, kan aangewezen zijn als darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, gecombineerd wordt met efavirenz. Efavirenz in combinatie met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kan leiden tot een suboptimale C_{min} van darunavir. Als efavirenz gebruikt moet worden in combinatie met darunavir/ritonavir, dient het schema darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). 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} ↔	*Geboost* darunavir en rilpivirine kunnen zonder dosisaanpassing worden gebruikt.

HIV Proteaseremmers (PI's), zonder aanvullende gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir [†]		
Atazanavir 300 mg eenmaal daags	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: atazanavir/ritonavir 300/100 mg eenmaal daags vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags in combinatie met atazanavir 300 mg eenmaal daags.	Darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met atazanavir. Darunavir, 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).
Indinavir 800 mg tweemaal daags	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ [#]darunavir AUC ↑ 24% [#]darunavir C_{min} ↑ 44% [#]darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: indinavir/ritonavir 800/100 mg tweemaal daags vergeleken met indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg tweemaal daags. Darunavir: darunavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags vergeleken met darunavir/ritonavir 400/100 mg in combinatie met indinavir 800 mg tweemaal daags.	Bij gebruik in combinatie met darunavir, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, kan bij intolerantie een aanpassing van de dosis indinavir van 800 mg tweemaal daags naar 600 mg tweemaal daags vereist zijn. 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).
Saquinavir 1000 mg tweemaal daags	[#]darunavir AUC ↓ 26% [#]darunavir C_{min} ↓ 42% [#]darunavir C_{max} ↓ 17% [#]saquinavir AUC ↓6% [#]saquinavir C_{min} ↓ 18% [#]saquinavir C_{max} ↓ 6% 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.	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).

HIV Proteaseremmers (PI's), met gelijktijdige toediening van een lage dosis ritonavir†		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags Lopinavir/ritonavir 533/133,3 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%‡ 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	Door een daling van de blootstelling (AUC) aan darunavir met 40% werden geen geschikte doses van de combinatie vastgesteld. Daarom is het gelijktijdig innemen van *geboost* darunavir en het combinatieproduct lopinavir/ritonavir, gecontra-indiceerd (zie rubriek 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 *geboost* darunavir.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST		
Alfuzosine	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat darunavir de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van *geboost* 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 *geboost* darunavir.	Door gelijktijdig gebruik met *geboost* darunavir kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie.
ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA		
Disopyramide Flecaïnide Lidocaine (systemisch)Mexiletine Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradine Kinidine Ranolazine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat g*eboost* 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 *geboost* darunavir. Gelijktijdig gebruik van g*eboost* darunavir 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 *geboost* 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 *geboost* darunavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine voor de aanbevolen dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie.
ANTICOAGULANTIA		
Apixaban Rivaroxaban	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir met deze anticoagulantia kan de concentraties van het anticoagulans verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp).	Het gebruik van *geboost* darunavir met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en getransporteerd door P-gb wordt nietaanbevolen aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen.
Dabigatranetextilaat Edoxaban	dabigatranetexilaat (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg enkelvoudige dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: klinische opvolging en/of dosisvermindering van het DOAC dient overwogen te worden wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met darunavir/ritonavir. Darunavir/cobicistat: klinische opvolging en dosisvermindering is vereist wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met darunavir/cobicistat. Gelijktijdige toediening van geboost darunavir met ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Ticagrelor	Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir met ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen (remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne).	Gelijktijdige toediening van clopidogrel met geboost darunavir wordt niet aanbevolen
Clopidogrel	Niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van clopidogrel met geboost darunavir zal naar verwachting de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen	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 *geboost* darunavir.	Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren bij de combinatie van warfarine met *geboost* 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 *geboost* darunavir met clonazepam kan de concentraties van clonazepam verhogen. (remming van CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als *geboost* darunavir gelijktijdig wordt toegediend met clonazapam.

ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetine 20 mg eenmaal daags Sertraline 50 mg eenmaal daags	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ In tegenstelling tot deze gegevens met darunavir/ritonavir kan darunavir/cobicistat de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhogen (remming van CYP2D6 en/of CYP3A).	Als antidepressiva gecombineerd worden met *geboost* darunavir is de aanbevolen benadering een dosistitratie van het antidepressivum op basis van een klinische evaluatie van de respons op het antidepressivum. Daarnaast moeten patiënten op een vaste dosis van deze antidepressiva bij het begin van een behandeling met *geboost* darunavir gecontroleerd worden op de respons op het antidepressivum.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodon	Gelijktijdig gebruik van *geboost* darunavir en deze antidepressiva kan de concentraties van het antidepressivum verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als *geboost* darunavir gelijktijdig wordt toegediend met deze antidepressiva en een dosisaanpassing van het antidepressivum kan nodig zijn.
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 geboost darunavir is gecontra-indiceerd
ANTIMYCOTICA		
Voriconazol	Niet onderzocht. Ritonavir kan de plasmaconcentraties van voriconazol verlagen (inductie van CYP450-enzymen) De concentraties van voriconazol kunnen verhogen of verlagen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met darunavir, samen toegediend met cobicistat. (remming van CYP450-enzymen)	Voriconazol mag niet in combinatie met *geboost* darunavir worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.

Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	Niet onderzocht. *Geboost* darunavir kan de plasmaconcentraties van antimycotica verhogen en posaconazol, isavucoanzol, itraconazol of fluconazol kunnen de darunavirconcentraties verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp) Niet onderzocht. Gelijktijdig systemisch gebruik van clotrimazol en *geboost* darunavir kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek)	Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen. Wanneergelijktijdige toediening vereist is, mag de dagelijkse dosis itraconazol niet hoger liggen dan 200 mg.
Clotrimazol	Niet onderzocht. Het gelijktijdige systemische gebruik van clotrimazol en *geboost* darunavir kan de plasmaconcentraties van darunavir en/of clotrimazol verhogen. darunavir AUC_{24u} ↑ 33% (op basis van een model voor populatiefarmacokinetiek)	Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen als gelijktijdige toediening van clotrimazol vereist is.
ANTI-JICHTMIDDELEN		
Colchicine	Niet onderzocht. Het gelijktijdige gebruik van colchicine en *geboost* darunavir kan de blootstelling aan colchicine verhogen. (remming van CYP3A en/of P-gp)	Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met *geboost* 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 *geboost* darunavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

ANTIMALARIAMIDDELEN		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doses op 0, 8, 24, 36, 48, en 60 uur	artemether AUC ↓ 16% artemether Cmin ↔ artemether Cmax ↓ 18% dihydroartemisinine AUC ↓ 18% dihydroartemisinine Cmin ↔ dihydroartemisinine Cmax ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine Cmin ↑ 126% lumefantrine Cmax ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir Cmin ↓ 13% darunavir Cmax ↔	De combinatie van *geboost* 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 van andere proteaseremmers met een lage dosis ritonavir, werd een hoge frequentie van leverreacties waargenomen met rifampicine.	Gelijktijdig gebruik van rifapentine met *geboost* darunavir wordt niet aanbevolen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine met *geboost* darunavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Rifabutine 150 mg om de andere dag	rifabutine AUC** ↑ 55% rifabutine C_{min}** ↑ ND rifabutine C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** som van actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-*O*-desacetylmetaboliet) De interactiestudie liet een vergelijkbare dagelijkse systemische blootstelling aan rifabutine zien tussen behandeling met alleen 300 mg eenmaal daags en bij behandeling met 150 mg om de andere dag in combinatie met darunavir/ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), met een ca. tienvoudige verhoging in de dagelijkse blootstelling aan de actieve metaboliet 25-*O*-desacetylrifabutine. Verder was de AUC van de som van de actieve delen van rifabutine (moederverbinding + 25-*O*-desacetylmetaboliet) met een factor 1,6 toegenomen, terwijl de C_{max} een vergelijkbare waarde hield. Gegevens over de vergelijking met een referentiedosis van 150 mg eenmaal daags ontbreken. (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).	Een vermindering van de rifabutinedosis met 75% van de gebruikelijke dosis van 300 mg/dag (d.w.z. 150 mg rifabutine om de andere dag) en intensievere controle op bijwerkingen gerelateerd aan rifabutine is vereist bij patiënten die de combinatie met darunavir, samen toegediend met ritonavir, ontvangen. Bij veiligheidsproblemen dient een verdere verlenging van het doseringsinterval van rifabutine en/of het volgen van de rifabutineconcentraties te worden overwogen. De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie, moeten in acht worden genomen. Op basis van het veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir, is de verhoging van de blootstelling aan darunavir in aanwezigheid van rifabutine geen reden voor een dosisaanpassing van darunavir/ritonavir. Op basis van farmacokinetische modellen geldt deze dosisverlaging van 75% ook voor patiënten die rifabutine krijgen in andere doses dan 300 mg/dag. Gelijktijdig gebruik van darunavir, samen toegediend met cobicistat en rifabutine wordt niet aanbevolen.

CYTOSTATICA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat g*eboost* darunavir de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt. (remming van CYP3A)	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met *geboost* darunavir, wat mogelijk kan leiden tot toename van ongewenste voorvallen waarmee deze middelen gewoonlijk gepaard gaan. Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica wordt gecombineerd met *geboost* darunavir.
Everolimus Irinotecan		Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en *geboost* darunavir wordt niet aanbevolen.
ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA		
Quetiapine	Niet onderzocht.Verwacht wordt dat g*eboost* darunavir de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir en quetiapine is gecontra-indiceerd aangezien het quetiapinegerelateerde toxiciteit kan verhogen. Verhoogde concentraties van quetiapine kunnen tot coma leiden (zie rubriek 4.3).

Perfenazine Risperidon Thioridazine	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat *geboost* 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 *geboost* darunavir.
Lurasidon Pimozide Sertindol		Gelijktijdige toediening van *geboost* darunavir en lurasidon, pimozide of sertindol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
BÈTABLOKKERS		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Niet onderzocht. Verwacht wordt dat *geboost* darunavir de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt. (remming van CYP2D6)	Klinische opvolging wordt aanbevolen als *geboost* 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. *Geboost* 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 *geboost* 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 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. Andere corticosteroïden: interactie niet onderzocht. De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig *geboost* darunavir wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.	Gelijktijdig gebruik van *geboost* darunavir en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico verhogenop de ontwikkeling van systemische corticosteroïdeffecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten. Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A- metabolisme, bijvoorbeeld beclometason,moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.
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 *geboost* darunavir.

ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN		
Bosentan	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van bosentan en *geboost* darunavir kan de plasmaconcentraties van bosentan verhogen. Verwacht wordt dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of zijn farmacokinetische versterkers verlaagt. (inductie van CYP3A)	Indien gelijktijdig toegediend met darunavir en een lage dosis ritonavir dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan te worden gemonitord. Gelijktijdig gebruik van darunavir, samen toegediend met cobicistat en bosentan wordt niet aanbevolen.
DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)		
NS3-4A proteaseremmers		
Elbasvir/grazoprevir	*Geboost* darunavir kan de blootstelling aan grazoprevir verhogen. (remming van CYP3A en OATP1B)	Gelijktijdig gebruik van *geboost* darunavir en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Op basis van theoretische overwegingen kan geboost darunavir de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen. (remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3)	Het wordt niet aanbevolen geboost darunavir gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir.
KRUIDENMIDDELEN		

Sint-janskruid *(Hypericum perforatum)*	Niet onderzocht. Naar verwachting worden de plasmaconcentraties van darunavir of zijn farmacokinetische versterkers door sint-janskruid verlaagd (inductie van CYP450).	*Geboost* darunavir mag niet gelijktijdig worden gebruikt met producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.3). Als een patiënt reeds sint-janskruid inneemt, moet het sint-janskruid worden stopgezet en moet zo mogelijk de *viral load* worden gecontroleerd. De blootstelling aan darunavir (en ook aan ritonavir) kan stijgen bij het stopzetten van het gebruik van sint-janskruid. Het inducerende effect kan nog minstens twee weken na het stopzetten van de behandeling met sint-janskruid aanhouden.
HMG-COA-REDUCTASEREMMERS		
Lovastatine Simvastatine	Niet onderzocht. Lovastatine en simvastatine hebben naar verwachting duidelijk verhoogde plasmaconcentraties wanneer ze gecombineerd worden met *geboost* darunavir. (remming van CYP3A)	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine of simvastatine kunnen myopathie veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het gelijktijdige gebruik van *geboost* 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] with darunavir/cobicistat 800/150 mg	Als combinatie van atorvastatine en *geboost* 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 *geboost* 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	Als combinatie van rosuvastatine met *geboost* darunavir vereist is, wordt aanbevolen te beginnen met de laagst mogelijke dosis rosuvastatine en de dosis te titreren tot het gewenste klinische effect is bereikt, met opvolging van de veiligheid.
ANDERE ANTILIPAEMICA		
Lomitapide	Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat *geboost* darunavir de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt. (remming van CYP3A)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
H_2-RECEPTORANTAGONISTEN		
Ranitidine 150 mg tweemaal daags	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	*Geboost* darunavir 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 *geboost* darunavir.(remming van CYP3A)	Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden. Gelijktijdig gebruik van everolimus en *geboost* darunavir wordt niet aanbevolen.
BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE		
Salmeterol	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en *geboost* darunavir kan de plasmaconcentraties van salmeterol verhogen.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol en *geboost* darunavir wordt niet aanbevolen. De combinatie kan leiden tot een verhoogd risico voor cardiovasculaire bijwerkingen van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie.
NARCOTISCHE ANALGETICA / BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID		
Methadon individuele doses tussen 55 mg en 150 mg eenmaal daags	R(-) methadon AUC ↓ 16% R(-) methadon C_{min} ↓ 15% R(-) methadon C_{max} ↓ 24% Darunavir/cobicistat kan daarentegen de plasmaconcentraties van methadon verhogen (zie Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat).	Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met *geboost* darunavir gestart wordt. Wanneer methadon echter over een langere tijdsperiode samen met *geboost* 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.
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 *geboost* darunavir, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging.

Fentanyl Oxycodon Tramadol	Op basis van theoretische overwegingen kan *geboost* darunavir de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen. (remming van CYP2D6 en/of CYP3A)	Klinische opvolging wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van darunavir met lage dosis ritonavir en deze analgetica.
ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN		
Drospirenon-ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg eenmaal daags) Ethinylestradiol Norethindron 35 µg/1 mg eenmaal daags	drospirenon AUC ↑ 58% [€] drospirenon C_{min} ND [€] drospirenon C_{max} ↑ 15% [€] ethinylestradiol AUC ↓ 30% [€] ethinylestradiol C_{min} ND [€] ethinylestradiol C_{max} ↓ 14% [€] [€] met darunavir/cobicistat ethinylestradiol AUC ↓ 44% ethinylestradiol C_{min} ↓ 62% ethinylestradiol C_{max} ↓ 32% norethindron AUC ↓ 14% norethindron C_{min} ↓ 30% norethindron C_{max} ↔ [β] 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. Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gecombineerd worden met *geboost* darunavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletietherapie, moeten klinisch worden gecontroleerd op tekenen van oestrogeentekort.
OPIOÏDE ANTAGONISTEN		
Naloxegol	Niet onderzocht.	Gelijktijdige toediening van geboost 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 *geboost* darunavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdig gebruik van andere PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met *geboost* darunavir is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is *geboost* darunavir te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur, vardenafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 10 mg per 72 uur.

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie Sildenafil Tadalafil	Niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en *geboost* darunavir 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 *geboost* 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 *geboost* 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 *geboost* darunavir wordt niet aanbevolen.
PROTONPOMPREMMERS		
Omeprazol 20 mg eenmaal daags	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	*Geboost* 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 *geboost* darunavir kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de concentratie van deze geneesmiddelen. Als parenteraal midazolam gelijktijdig gebruikt wordt met *geboost* 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 *geboost* 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 *geboost* 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		*Geboost* darunavir met triazolam of oraal midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)
BEHANDELING VOOR VOORTIJDIGE EJACULATIE		
Dapoxetine	Niet onderzocht	Gelijktijdige toediening van geboost 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 behandelrichtlijnenwordt een therapie met twee proteaseremmers in het algemeen niet aangeraden.

‡ Studie werd uitgevoerd met tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 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, immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, trombocytopenie, osteonecrose, diarree, hepatitis en pyrexie.

In de analyse na 96 weken was het veiligheidsprofiel van darunavir r/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, immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, 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 frequentiecategorie. Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen aangegeven in afnemende orde van ernst. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 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
Infecties en parasitaire aandoeningen	
soms	herpes simplex
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
soms zelden	trombocytopenie, neutropenie, anemie, leukopenie verhoogd aantal eosinofielen
Immuunsysteemaandoeningen	
soms	immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel)
Endocriene aandoeningen	
soms	hypothyreoïdie, verhoogd serum-thyroïd-stimulerend hormoon
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
vaak soms	diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie jicht, anorexie, verminderde eetlust, gewichtsafname, gewichtstoename, hyperglykemie, insulineresistentie, verlaagd *high density* lipoproteïne, verhoogde eetlust, polydipsie, verhoogd serumlactaatdehydrogenase
Psychische stoornissen	
vaak	slapeloosheid
soms	depressie, desoriëntatie, angst, slaapstoornis, abnormale dromen, nachtmerrie, verminderd libido

zelden	verwardheid, veranderde stemming, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen	
vaak	hoofdpijn, perifere neuropathie, duizeligheid
soms	lethargie, paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie, aandachtsstoornis, verminderd geheugen, somnolentie
zelden	syncope, convulsie, ageusie, slaapfaseritmestoornis
Oogaandoeningen	
soms	hyperemie van de conjunctiva, droog oog
zelden	visuele stoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
soms	vertigo
Hartaandoeningen	
soms	myocardinfarct, angina pectoris, QT-verlenging op elektrocardiogram, tachycardie
zelden	acuut myocardinfarct, sinusbradycardie, hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
soms	hypertensie, blozen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
soms	dyspneu, hoesten, epistaxis, irritatie van de keel
zelden	rinorroe
Maagdarmstelselaandoeningen	
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
Lever- en galaandoeningen	
vaak	gestegen alanine-aminotransferase
soms	hepatitis, cytolytische hepatitis, hepatische steatose, hepatomegalie, gestegen transaminase, gestegen aspartaataminotransferase, gestegen serumbilirubine, gestegen serum-alkalische fosfatase, gestegen gamma-glutamyltransferase

Huid- en onderhuidaandoeningen	
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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
soms	myalgie, osteonecrose, spierspasmen, spierzwakte, artralgie, pijn in extremiteit, osteoporose, gestegen serumcreatinefosfokinase
zelden	musculoskeletale stijfheid, artritis, gewrichtsstijfheid
Nier- en urinewegaandoeningen	
soms	acuut nierfalen, nierfalen, nefrolithiase, toegenomen creatininemie, proteïnurie, bilirubinurie, dysurie, nocturie, pollakisurie
zelden	verminderde renale creatinineklaring
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
soms	erectiele disfunctie, gynecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
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
Immuunsysteemaandoeningen	
vaak	(geneesmiddel)overgevoeligheid
soms	immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
vaak	anorexie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
Psychische stoornissen	
vaak	abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen	
zeer vaak	hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen	
zeer vaak	diarree, nausea
vaak	braken, abdominale pijn, abdominale distensie, dyspepsie, flatulentie, pancreasenzymen verhoogd
soms	acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
vaak	leverenzym verhoogd
soms	hepatitis*, cytolytische hepatitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
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*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	myalgie
soms	osteonecrose*
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
soms	gynecomastie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
vaak	vermoeidheid
soms	asthenie
Onderzoeken	
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-ontstekingssyndroom
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-immune hepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler 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.

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

Andere bijzondere populaties
Patiënten die 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 x 10^{-12} M). Het remt selectief de splitsing (cleavage) van door hiv-gecodeerde gag-pol-polyproteïnen in cellen geïnfecteerd met het virus. Zo wordt de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels verhinderd.

Antivirale activiteit *in vitro*
Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyten/macrofagen met mediane EC_{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 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 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 ≤ 10 bij *baseline* zijn gevoelig; isolaten met een FC > 10 tot 40 hebben een verlaagde gevoeligheid; isolaten met een FC > 40 zijn resistent (zie Klinische resultaten).

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

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

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

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

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

[b] IAS-USA-lijsten

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

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

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

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

[b] IAS-USA lijsten

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

Kruisresistentie

De darunavir-FC was lager dan 10 voor 90% van 3.309 klinische isolaten resistent voor amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir en/of tipranavir, waaruit blijkt dat virussen resistent voor de meeste 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 cobicistat op darunavir werd geëvalueerd in een Fase I-studie bij gezonde personen die 800 mg darunavir kregen toegediend met ofwel 150 mg cobicistat ofwel 100 mg ritonavir, eenmaal daags. De farmacokinetische parameters van darunavir bij *steady state* waren bij het *boosten* met cobicistat of met ritonavir vergelijkbaar. Raadpleeg voor informatie over cobicistat de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

Volwassen patiënten

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

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

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

	GS-US-216-130		
Resultaten in week 48	Therapienaïef darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=295	Voorbehandeld darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=18	Alle patiënten darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N=313
< 50 hiv-1-RNA kopieën/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
gemiddelde verandering in hiv-1-RNA log t.o.v. *baseline* (log_{10} kopieën/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	+174	+102	+170

[a] Registraties volgens het TLOVR-algoritme

[b] Op basis van *Last Observation Carried Forward*

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

Het bewijs 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 tenofovirdisoproxilfumaraat 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	Behandel-verschil (95%-BI van het verschil)	Darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N=343	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N=346	Behandel-verschil (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 *baseline*	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 *baseline*	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 *baseline*	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 *baseline*	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. *baseline* 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	Verschil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Hiv-1-RNA bij aanvang (kopieën/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Aantal CD4+-cellen bij aanvang (x 10^6/l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Hiv-1-stam			
Type B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Type C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Overig[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Gemiddelde verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. aanvang (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Registraties volgens het TLOVR-algoritme

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

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

[d] Verschil in gemiddelden

[e] Op basis van *Last Observation Carried Forward*

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

Darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een of meer mutaties die met darunavir-resistentie zijn geassocieerd (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën/ml of met <100 x 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 $\log_{10}$ ten opzichte van *baseline*.

DIONE	
Resultaten in week 48	Darunavir/ritonavir N=12
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a]	83,3% (10)
CD4+ percentage verandering t.o.v. *baseline*[b]	14
Aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b]	221
≥ 1,0 $\log_{10}$ daling t.o.v. *baseline* in *viral load* 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

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

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

Aantal CD4+-cellen, mediane verandering t.o.v. *baseline*[a]	-342 cellen/mm³

[a] Geen imputatie (gegevens van waarnemingen)

Voor additionele resultaten van klinische studies bij ART-voorbehandelde volwassen en pediatrische patiënten, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg of 600 mg.

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 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 ± 59,0 l (gemiddelde ± SD). Dit nam toe tot 131 ± 49,9 l (gemiddelde ± SD) in aanwezigheid van 100 mg ritonavir 2x per dag.

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

Eliminatie
Na een dosis van 400/100 mg ^{14}C-darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis van ^{14}C-darunavir worden teruggevonden in respectievelijk feces en urine. Ongeveer 41,2% en 7,7% van de toegediende dosis darunavir werd onveranderd uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van darunavir was ongeveer 15 uur bij combinatie met ritonavir.
De intraveneuze klaring van darunavir alleen (150 mg) en in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir was respectievelijk 32,8 l/uur en 5,9 l/uur.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten
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 pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg, liet zien dat darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags leidde tot een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen. Daarom mag dezelfde eenmaaldaagse dosering gebruikt worden bij voorbehandelde adolescenten van 12 tot < 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

De farmacokinetiek van darunavir in combinatie met ritonavir eenmaal daags bij 10 voorbehandelde pediatrische patiënten van 3 tot < 6 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 14 kg tot < 20 kg, liet zien dat doseringen op basis van het lichaamsgewicht resulteerden in een blootstelling aan darunavir die vergelijkbaar was met die die werd bereikt bij volwassenen die darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags kregen (zie rubriek 4.2). Bovendien bevestigden farmacokinetische modellen en simulatie van blootstellingen aan darunavir bij pediatrische patiënten met leeftijden van 3 tot < 18 jaar de blootstellingen aan darunavir zoals waargenomen in de klinische studies. Dit maakte het mogelijk doseringsschema's met eenmaaldaagse inname van darunavir/ritonavir op basis van het lichaamsgewicht vast te stellen voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg die ofwel ART-naïef zijn, ofwel zijn voorbehandeld, geen DRV-RAM's* hebben en in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en ≥ 100 x 10^6 CD4+-cellen/l hebben (zie rubriek 4.2).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V

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

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

[a] Week 24 intensieve PK gegevens van proefpersonen die DRV 800 mg + COBI 150 mg kregen.

[b] Dag 10 intensieve PK gegevens van proefpersonen die DRV 800 mg + COBI 150 mg kregen.

[c] N=59 voor AUC_{tau} and C_{tau}.

[d] Concentratie bij pre-dosis (0 uur) werd gebruikt als surrogaat voor de concentratie bij 24 uur om AUC_{tau} en C_{tau} in studie GS-US-216-0128 te schatten

[e] N=57 and N=5 voor geometrisch "least-square" gemiddelde van C_{tau} in respectievelijk studie GS-US-216-0130 en studie GS-US-216-0128.

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 zwangerschaps-trimester (n=12)[a]**	**Derde zwangerschaps-trimester (n=12)**	**Postpartum (6-12 weken) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4.668 ± 1.097	5.328 ± 1.631	6.659 ± 2.364
AUC_{12u}, ng.u/ml	39.370 ± 9.597	45.880 ± 17.360	56.890 ± 26.340
C_{min}, ng/ml	1.922 ± 825	2.661 ± 1.269	2.851 ± 2.216

[a] n=11 voor AUC_{12u}

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

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

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

zwangerschapstrimester waren de waarden voor de C_{max}, AUC_{24u} en C_{min} van totaal darunavir respectievelijk 29%, 32% en 50% lager dan postpartum.

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

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

De blootstelling aan cobicistat was lager tijdens de zwangerschap, wat mogelijk kan leiden tot een sub-optimale *boostende* werking van darunavir. Tijdens het tweede zwangerschapstrimester waren de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van cobicistat respectievelijk 50%, 63% en 83% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de C_{max}, AUC_{24h} en C_{min} van cobicistat respectievelijk 27%, 49% en 83% lager dan postpartum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Darunavir werd op carcinogene eigenschappen beoordeeld door middel van orale toediening per maagsonde aan muizen en ratten gedurende periodes tot 104 weken. Aan muizen werden dagelijkse doseringen van 150, 450 en 1.000 mg/kg toegediend en aan ratten doseringen van 50, 150 en 500 mg/kg. Bij mannelijke en vrouwelijke dieren van beide soorten werden dosisgerelateerde toenamen van de incidenties van hepatocellulaire adenomen en carcinomen waargenomen. Bij mannelijke ratten werden folliculaire celadenomen van de schildklier waargenomen. De toediening van darunavir leidde niet tot een statistisch significante toename van de incidentie van andere goedaardige of kwaadaardige neoplasieën bij muizen of ratten. De waargenomen hepatocellulaire tumoren en schildkliertumoren bij knaagdieren worden geacht slechts een beperkte relevantie voor de mens te hebben. Herhaalde toediening van darunavir aan ratten leidde tot inductie van microsomale leverenzymen en tot een toegenomen eliminatie van schildklierhormoon, waardoor ratten – maar niet mensen – vatbaarder zijn voor schildkliertumoren. Bij de hoogste onderzochte doseringen was de systemische blootstelling (op basis van de AUC) aan darunavir tussen 0,4 en 0,7 keer zo hoog (muizen) en tussen 0,7 en 1 keer zo hoog (ratten) ten opzichte van de waarden gezien bij de mens bij de aanbevolen therapeutische doses.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natriumzetmeelglycolaat

Hypromellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling van de tablet

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten

3 jaar
Houdbaarheid na het openen van de HDPE-fles: 100 dagen.

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde
tabletten

3 jaar
Houdbaarheid na het openen van de HDPE-fles: 90 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten

Voor dit geneesmiddel zijn er geen specialebewaarcondities.

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen
Bewaren beneden 25°C.

Koudgevormde PVC/aluminium/OPA/aluminium blisterverpakking
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

HDPE-flesverpakking
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen van 30 en 60 tabletten en 60x1 tabletten.
Koudgevormde PVC/aluminium/OPA/aluminium blisterverpakkingen van 30 en 60 tabletten en 60x1 tabletten.
HDPE-flesverpakking met een PP-schroefdop met 60 en 100 tabletten.

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen van 30 tabletten en 30x1 tabletten.
Koudgevormde PVC/aluminium/OPA/aluminium blisterverpakkingen van 30 tabletten en 30x1 tabletten.

HDPE-flesverpakking met een PP-schroefdop met 30, 60, 90 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten
EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten
EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 januari 2017
Datum van laatste verlenging: 16 september 2021

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/ema/

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN 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. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor de productie van deze batch

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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 batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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 hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

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

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke 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. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTERVERPAKKINGEN EN FLESSEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde

tablettendarunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg darunavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blisterverpakking
480 filmomhulde tabletten
480 x 1 filmomhulde tabletten

Fles
480 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
<Alleen flessen> Na openen nog 100 dagen houdbaar.

[Alleen op de doos:]
Datum van openen: : _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Viatris 75 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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg darunavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

480 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
Na openen nog 100 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1140/005

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT DOSE BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTERVERPAKKINGEN EN FLESSEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg darunavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blisterverpakking
240 filmomhulde tabletten
240 x 1 filmomhulde tabletten

Fles
60 filmomhulde tabletten
240 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
<Alleen flessen> Na openen nog 100 dagen houdbaar.

[Alleen op de doos:]
Datum van openen: : _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Viatris 150 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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg darunavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten
240 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiten

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
Na openen binnen 100 dagen gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT DOSE BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTERVERPAKKINGEN EN FLESSEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blisterverpakking
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
120 x 1 filmomhulde tabletten

Fles
30 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
<Alleen flessen> Na openen nog 100 dagen houdbaar.

[Alleen op de doos:]
Datum van openen: : _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Viatris 300 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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
Na openen nog 100 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT DOSE BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTERVERPAKKINGEN EN FLESSEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Blisterverpakking
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten

Fles
60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
<Alleen flessen> Na openen nog 100 dagen houdbaar.

[Alleen op de doos:]
Datum van openen: : _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Viatris 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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
Na openen nog 100 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT DOSE BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTERVERPAKKINGEN EN FLESSEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 600 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blisterverpakking
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
60 x 1 filmomhulde tabletten

Fles
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

<Alleen flessen> Na openen nog 100 dagen houdbaar.

[Alleen op de doos:]
Datum van openen: : _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Viatris 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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
Na openen nog 100 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT DOSE BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (BLISTERVERPAKKINGEN EN FLESSEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Blisterverpakking
30 filmomhulde tabletten
30 x 1 filmomhulde tabletten

Fles
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
<Alleen flessen> Na openen nog 90 dagen houdbaar.

[Alleen op de doos:]
Datum van openen: : _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

<Uitsluitend PVC/PE/PVDC-aluminium blisterverpakking>
Niet bewaren boven 25°C.

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

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart,

Dublin 15,

DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Darunavir Viatris 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 PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg darunavir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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
Na openen nog 90 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

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 IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

UNIT DOSE BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten
darunavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten

darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Darunavir Viatris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir 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 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 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 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 gebruiken 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) of voor ritonavir.
- 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 Viatris 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
avanafil	voor de behandeling van erectiestoornissen
astemizol of *terfenadine*	voor de behandeling van allergische verschijnselen
triazolam en *oraal* (via de mond ingenomen) *midazolam*	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
cisapride	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
colchicine (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiaire Middellandse Zeekoorts
lurasidon, pimozide, quetiapine of *sertindol*	voor de behandeling van psychische stoornissen
ergotalkaloïden zoals *ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine* en *methylergonovine*	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
Lovastatine, simvastatine en lomitapide	voor het verlagen van de cholesterol
rifampicine	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
het combinatieproduct *lopinavir/ritonavir*	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als darunavir
elbasvir/grazoprevir	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
alfuzosine	voor de behandeling van vergrote prostaat
sildenafil	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
ticagrelor	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
naloxegol	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
dapoxetine	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
domperidon	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik darunavir 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 geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel 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 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 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 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 mag gebruiken.
- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir 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 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 geneesmiddelen (zogenaamde corticosteroïden), 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 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 dit middel kunt gebruiken.

Kinderen
Darunavir 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 Viatris 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. Deze worden hierboven vermeld onder de titel '**Combineer Darunavir Viatris niet met de volgende geneesmiddelen**'.

In de meeste gevallen kan darunavir 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 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 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 corticosteroïd)
- *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 inneemt en het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren. Laat hetuw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:
- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt;
- *apixaban, dabigatranetexilaat, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) omdat het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik als voorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- ethinylestradiol/drospirenon. Darunavir zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehaltes 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;
- *corticosteroïden, waaronder betamethason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon.* Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, astma, darmontstekingsziekten, ontstekingsaandoeningen van de huid, ogen, gewrichten en spieren en andereontstekingsaandoeningen. 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 artsop bijwerkingen van corticosteroïden;.
- *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).

Het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren en de dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van darunavir bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:
- *dabigatranetexilaat, edoxaban, warfarine* (voor vermindering van de bloedstolling)
- *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 familiaire Middelandse 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 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.

Darunavir Viatris bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

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 Viatris en ritonavir zonder hierover tespreken 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.

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 samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.
De arts zal u vertellen hoeveel het kind moet innemen van Darunavir Viatris tabletten en hoeveelritonavir (capsules, tabletten of drank).

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kilogram 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 samen met 100 milligram ritonavir tweemaal per dag of 800 milligram darunavir samen met 100 milligram ritonavir eenmaal per dag bedraagt, niet overschrijden.
De arts zal u zeggen hoeveel tabletten darunavir en hoeveel ritonavir (capsules, tabletten of drank) het kind moet nemen. Er zijn verschillende tabletsterktes beschikbaar en uw arts heeft mogelijk een bepaalde combinatie van tabletten voorgeschreven om het juiste doseringsschema samen te stellen. Andere vormen van dit geneesmiddel zijn mogelijk beter geschikt voor kinderen: vraag uw arts of apotheker om advies.

Inname tweemaal per dag

Gewicht	Eén dosis is
Tussen 15 en 30 kilogram	375 milligram darunavir + 50 milligram ritonavir tweemaal daags
Tussen 30 en 40 kilogram	450 milligram darunavir + 60 milligram ritonavir tweemaal daags
Meer dan 40 kilogram*	600 milligram darunavir + 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 800 milligram eenmaal per dag kan worden gebruikt. Deze dosis kan niet met 75 milligram tabletten worden bereikt. Er zijn andere sterktes van darunavir beschikbaar.

Inname eenmaal per dag

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 altijd samen met ritonavir innemen. Darunavir kan niet goed werken zonder ritonavir.
- Het kind moet de juiste dosis darunavir en ritonavir tweemaal per dag of eenmaal per dag innemen. Indien darunavir 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 innemen met voedsel. Darunavir 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.

Dosis voor volwassenen die niet eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
U heeft een andere dosis van darunavir nodig, die niet met deze 75 milligram tabletten kan worden toegediend. Er zijn andere sterktes van Darunavir Viatris verkrijgbaar.

Dosis voor volwassenen die eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
De dosis is ofwel:
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir tablet van 600 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, tweemaal per dag.

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

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

Aanwijzingen voor volwassenen
- Neem darunavir altijd samen in met ritonavir. Darunavir werkt niet goed zonder ritonavir.
- Neem 's ochtends 600 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem 's avonds 600 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem darunavir in samen met voedsel. Darunavir werkt niet goed zonder voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Slik de tabletten door met een drank, zoals water of melk.
- darunavir tabletten van 75 milligram en 150 milligram zijn ontwikkeld voor gebruik bij kinderen, maar kunnen in bepaalde gevallen ook gebruikt worden bij volwassenen.

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 tabletten 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 Viatris en ritonavir?
Als u binnen 4 uur na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Viatris 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 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 het gebruik van dit middel zonder met uw arts te overleggen
Anti-hiv-middelen kunnen ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met darunavir, 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. 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 moet worden stopgezet.

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- braken, misselijkheid; buikpijn of opgezette 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- 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. 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, apotheker of verpleegkundige. 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 doos, blisterverpakking en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Flessen: Na openen nog 100 dagen houdbaar.

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 75 mg darunavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn colloïdale watervrije silica, microkristallijne cellulose, crospovidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, titaniumoxide (E171), macrogol en talk.

Hoe ziet Darunavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit tot gebroken wit, ovaalvormig en dubbelbol,met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'DV1' aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 75 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 480tabletten en in plastic flessen met 480 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikanten
Mylan Hungary Kft.
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Mylan Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten

darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Darunavir Viatris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir 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 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 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 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 gebruiken 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) of voor ritonavir.
- 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 Viatris 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
avanafil	voor de behandeling van erectiestoornissen
astemizol of *terfenadine*	voor de behandeling van allergische verschijnselen
triazolam en *oraal* (via de mond ingenomen) *midazolam*	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
cisapride	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
colchicine (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiaire Middellandse Zeekoorts
luradison, pimozide, quetiapine of *sertindol*	voor de behandeling van psychische stoornissen
ergotalkaloïden zoals *ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine* en *methylergonovine*	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
Lovastatine, simvastatine en lomitapide	voor het verlagen van de cholesterol
rifampicine	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
het combinatieproduct *lopinavir/ritonavir*	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als darunavir
elbasvir/grazoprevir	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
alfuzosine	voor de behandeling van vergrote prostaat
sildenafil	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
ticagrelor	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
naloxegol	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
dapoxetine	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
domperidon	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik darunavir 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 geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel 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 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 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 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 mag gebruiken.
- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir 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 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 geneesmiddelen (zogenaamde corticosteroïden), 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 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 kunt gebruiken.

Kinderen
Darunavir 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 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. Deze worden hierboven vermeld onder de titel '**Combineer Darunavir Viatris niet met de volgende geneesmiddelen**'.

In de meeste gevallen kan darunavir 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 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 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 corticosteroïd)
- *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 inneemt en het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren. Laat hetuw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:
- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt;
- *apixaban, dabigatranetexilaat, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) omdat het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik alsvoorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehaltes 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.;
- *corticosteroïden, 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 dooruw arts op bijwerkingen van corticosteroïden;
- *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).

Het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren en de dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van darunavir bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:
- *dabigatranetexilaat, edoxaban, warfarine* (voor vermindering van de bloedstolling
- *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 familiaire Middelandse 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 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.

Darunavir Viatris bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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 Viatris en ritonavir zonder hierover tespreken 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.

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 samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.
De arts zal u vertellen hoeveel het kind moet innemen van Darunavir Viatris tabletten en hoeveelritonavir (capsules, tabletten of drank).

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kilogram 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 samen met 100 milligram ritonavir tweemaal per dag of 800 milligram darunavir samen met 100 milligram ritonavir eenmaal per dag bedraagt, niet overschrijden.
De arts zal u zeggen hoeveel tabletten Darunavir Viatris en hoeveel ritonavir (capsules, tabletten of drank) het kind moet nemen. Er zijn verschillende tabletsterktes beschikbaar en uw arts heeft mogelijk een bepaalde combinatie van tabletten voorgeschreven om het juiste doseringsschema samen te stellen.
Andere vormen van dit geneesmiddel zijn mogelijk beter geschikt voor kinderen: vraag uw arts of apotheker om advies.

Inname tweemaal per dag

Gewicht	Eén dosis is
Tussen 15 en 30 kilogram	375 milligram darunavir + 50 milligram ritonavir tweemaal daags
Tussen 30 en 40 kilogram	450 milligram darunavir + 60 milligram ritonavir tweemaal daags
Meer dan 40 kilogram*	600 milligram darunavir + 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 Viatris 800 milligram eenmaal per dag kan worden gebruikt. Deze dosis kan niet met 150 milligram tabletten worden bereikt. Er zijn andere sterktes van Darunavir Viatris beschikbaar.

Inname eenmaal per dag

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 altijd samen met ritonavir innemen. Darunavir kan niet goed werken zonder ritonavir.
- Het kind moet de juiste dosis darunavir en ritonavir tweemaal per dag of eenmaal per dag innemen. Indien darunavir 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 innemen met voedsel. Darunavir 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.

Dosis voor volwassenen die niet eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
U heeft een andere dosis van darunavir nodig, die niet met deze 150 milligram tabletten kan worden toegediend. Er zijn andere sterktes van Darunavir Viatris verkrijgbaar.

Dosis voor volwassenen die eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
De dosis is ofwel:
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir tablet van 600 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, tweemaal per dag.

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

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

Aanwijzingen voor volwassenen
- Neem darunavir altijd samen in met ritonavir. Darunavir werkt niet goed zonder ritonavir.
- Neem 's ochtends 600 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem 's avonds 600 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem darunavir in samen met voedsel. Darunavir werkt niet goed zonder voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Slik de tabletten door met een drank, zoals water of melk.
- Darunavir Viatris tabletten van 75 milligram en 150 milligram zijn ontwikkeld voor gebruik bijkinderen, maar kunnen in bepaalde gevallen ook gebruikt worden bij volwassenen.

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 tabletten 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 Viatris en ritonavir?
Als u binnen 4 uur na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Viatris 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 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 Viatris zonder met uw arts te overleggen
Anti-hiv-middelen kunnen ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met darunavir, 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. 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 ongemakaan 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 moet worden stopgezet.

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- braken, misselijkheid; buikpijn of opgezette 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- 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. 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, apotheker of verpleegkundige. 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 doos, blisterverpakking en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Flessen: Na openen nog 100 dagen houdbaar.

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 tablet bevat 150 milligram darunavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn colloïdale watervrije silica, microkristallijne cellulose, crospovidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, titaniumoxide (E171), macrogol en talk.

Hoe ziet Darunavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit tot gebroken wit, capsulevormig endubbelbol, met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'DV2' aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 150 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 240tabletten en plastic flessen met 60 en 240 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,

DUBLIN,
Ierland

Fabrikanten

Mylan Hungary Kft.
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL Tel:
+40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten

darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Darunavir Viatris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir 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 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 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 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 gebruiken 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) of voor ritonavir.
- 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 Viatris 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
avanafil	voor de behandeling van erectiestoornissen
astemizol of *terfenadine*	voor de behandeling van allergische verschijnselen
triazolam en *oraal* (via de mond ingenomen) *midazolam*	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
cisapride	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
colchicine (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiaire Middellandse Zeekoorts
lurasidon, pimozide, quetiapine of *sertindol*	voor de behandeling van psychische stoornissen
ergotalkaloïden zoals *ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine* en *methylergonovine*	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
lovastatine, simvastatine en lomitapide	voor het verlagen van de cholesterol
rifampicine	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
het combinatieproduct *lopinavir/ritonavir*	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als Darunavir Viatris
elbasvir/grazoprevir	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
alfuzosine	voor de behandeling van vergrote prostaat
sildenafil	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
ticagrelor	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
naloxegol	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
dapoxetine	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
domperidon	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik darunavir 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 geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel 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 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 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 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 mag gebruiken.
- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir 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 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 geneesmiddelen (zogenaamde corticosteroïden), 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 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 Viatris kunt gebruiken.

Kinderen
Darunavir 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 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. Deze worden hierboven vermeld onder de titel '**Combineer Darunavir Viatris niet met de volgende geneesmiddelen**'.

In de meeste gevallen kan darunavir 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 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 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 corticosteroïd)
- *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 inneemt en het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren. Laat hetuw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:
- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt;
- *apixaban, dabigatranetexilaat, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) omdat het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik als voorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehaltes 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;
- *corticosteroïden, 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 dooruw arts op bijwerkingen van;
- *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).

Het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren en de dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van darunavir bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:
- *dabigatranetexilaat, edoxaban, warfarine* (voor vermindering van de bloedstolling)
- *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 familiaire 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 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 Viatris.

Darunavir Viatris bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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 Viatris en ritonavir zonder hierover tespreken 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.

Dosis voor volwassenen die niet eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
U heeft een andere dosis van darunavir nodig, die niet met deze 300 milligram tabletten kan worden toegediend. Er zijn andere sterktes van Darunavir Viatris verkrijgbaar.

Dosis voor volwassenen die eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
De dosis is ofwel:
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir tablet van 600 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, tweemaal per dag.
  OFWEL
- 800 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag. Darunavir tabletten van 400 milligram en 800 milligram mogen alleen worden gebruikt voor het schema van 800 milligram eenmaal per dag.

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

Aanwijzingen voor volwassenen
- Neem darunavir altijd samen in met ritonavir. Darunavir werkt niet goed zonder ritonavir.
- Neem 's ochtends twee tabletten van 300 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem 's avonds twee tabletten van 300 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem darunavir in samen met voedsel. Darunavir werkt niet goed zonder voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Slik de tabletten door met een drank, zoals water of melk.
- Darunavir tabletten van 75 milligram en 150 milligram zijn ontwikkeld voor gebruik bij kinderen, maar kunnen in bepaalde gevallen ook gebruikt worden bij volwassenen.

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 samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.
De arts zal u vertellen hoeveel het kind moet innemen van de Daruvanir Viatris tabletten en hoeveelritonavir (capsules, tabletten of drank).

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kilogram 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 samen met 100 milligram ritonavir tweemaal per dag of 800 milligram darunavir samen met 100 milligram ritonavir eenmaal per dag bedraagt, niet overschrijden.
De arts zal u zeggen hoeveel tabletten Darunavir Viatris en hoeveel ritonavir (capsules, tabletten of drank) het kind moet nemen. Er zijn tabletten met lagere sterktes beschikbaar en uw arts heeft mogelijk een bepaalde combinatie van tabletten voorgeschreven om het juiste doseringsschema samen te stellen.
Andere vormen van dit geneesmiddel zijn mogelijk beter geschikt voor kinderen: vraag uw arts of apotheker om advies.

Inname tweemaal per dag

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

800 milligram eenmaal per dag kan worden gebruikt. Deze dosis kan niet met 300 milligram tabletten worden bereikt. Er zijn andere sterktes van darunavir beschikbaar.

Inname eenmaal per dag

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 altijd samen met ritonavir innemen Darunavir kan niet goed werken zonder ritonavir.
- Het kind moet de juiste dosis darunavir en ritonavir tweemaal per dag of eenmaal per dag innemen. Indien darunavir 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 innemen met voedsel. Darunavir 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 tabletten 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 Viatris en ritonavir?
Als u binnen 4 uur na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Viatris 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 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 Viatris zonder met uw arts te overleggen
Anti-hiv-middelen kunnen ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met Darunavir Viatris, ookniet 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. 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 moet worden stopgezet.

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- braken, misselijkheid; buikpijn of opgezette 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- 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. 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, apotheker of verpleegkundige. 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 doos, blisterverpakking en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Flessen: Na openen nog 100 dagen houdbaar.

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 tablet bevat 300 milligram darunavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn colloïdale watervrije silica, microkristallijne cellulose, crospovidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, titaniumoxide (E171), macrogol en talk.

Hoe ziet Darunavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit tot gebroken wit, ovaalvormig en dubbelbol,met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'DV3' aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 300 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 30, 60 en120 tabletten en plastic flessen met 30 en 120 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,

DUBLIN,
Ierland

Fabrikanten
Mylan Hungary Kft.
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals
Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija*
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.Tel.:
+ 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL Tel:
+40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten

darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Darunavir Viatris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Darunavir Viatris ?
Darunavir Viatris bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir 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 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 400 milligram 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 moet worden ingenomen in combinatie met een lage dosis cobicistat of 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 gebruiken 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) of voor cobicistat of ritonavir.
- 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 Viatris 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
avanafil	voor de behandeling van erectiestoornissen
astemizol of *terfenadine*	voor de behandeling van allergische verschijnselen
triazolam en *oraal* (via de mond ingenomen) *midazolam*	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
cisapride	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
colchicine (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiaire Middellandse Zeekoorts
lurasidon, pimozide, quetiapine of *sertindol*	voor de behandeling van psychische stoornissen
ergotalkaloïden zoals *ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine* en *methylergonovine*	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
lovastatine, simvastatine en lomitapide	voor het verlagen van de cholesterol
rifampicine	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
het combinatieproduct *lopinavir/ritonavir*	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als darunavir
elbasvir/grazoprevir	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
alfuzosine	voor de behandeling van vergrote prostaat
sildenafil	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
ticagrelor	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
naloxegol	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
dapoxetine	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
domperidon	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik darunavir 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 geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel 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 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 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 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 mag gebruiken.
- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir 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 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 geneesmiddelen (zogenaamde corticosteroïden), 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 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 Viatris kunt gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Darunavir 400 milligram is niet bestemd voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kilogram.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Darunavir Viatris 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. Deze worden hierboven vermeld onder de titel '**Combineer Darunavir Viatris niet met de volgende geneesmiddelen**'.

In de meeste gevallen kan darunavir 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 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 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 corticosteroïd)
- *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 inneemt en het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren. Laat hetuw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:
- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt;
- *apixaban, dabigatranetexilaat, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) aangezien het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik als voorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehaltes 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;
- *corticosteroïden, 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 dooruw arts op bijwerkingen van;
- *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).

Het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren en de dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van darunavir bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:
- *dabigatranetexilaat, edoxaban, warfarine* (voor vermindering van de bloedstolling)
- *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 familiaire 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 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.

Darunavir Viatris bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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 en cobicistat 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 400 mg tabletten mogen alleen worden gebruikt voor het schema van 800 mg eenmaal per dag.

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 is 800 milligram (2 Darunavir Viatris tabletten van 400 milligramof 1 Darunavir Viatris tablet van 800 milligram) eenmaal per dag.

U moet Darunavir iedere dag innemen en altijd in combinatie met 150 milligram cobicistat of 100 milligram ritonavir en met voedsel. Darunavir werkt niet goed zonder cobicistat of ritonavir en zonder voedsel. U moet een maaltijd of een tussendoortje eten minder dan 30 minuten voordat u uw darunavir en cobicistat of ritonavir inneemt. Het soort voedsel is niet belangrijk.
Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met het gebruik van darunavir en cobicistat of ritonavir zonder daarover uw arts te raadplegen.

Aanwijzingen voor volwassenen
- Neem twee tabletten van 400 milligram, eenmaal per dag, iedere dag, op hetzelfde tijdstip.
- Neem darunavir altijd in samen met 150 milligram cobicistat of 100 milligram ritonavir.
- Neem darunavir in met voedsel.
- Slik de tabletten door met wat drinken zoals water of melk.
- Neem uw andere hiv-geneesmiddelen die in combinatie met darunavir en cobicistat of 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)
De dosis is ofwel:
- 800 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram) samen met 150 milligram cobicistat of 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.
  OFWEL
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir 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, en vanaf 12 jaar met cobicistat, 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 is 800 milligram (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram), samen met 100 milligram ritonavir of 150 milligram cobicistat eenmaal per dag.

Dosis voor kinderen vanaf 3 jaar met ritonavir, en vanaf 12 jaar met cobicistat, 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 (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram) samen met 100 milligram ritonavir of 150 milligram cobicistat, eenmaal per dag.
  OFWEL
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir 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, en vanaf 12 jaar met cobicistat, *met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kilogram
- Neem 800 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram), eenmaal per dag, iedere dag, op hetzelfde tijdstip.
- Neem darunavir altijd in samen met 100 milligram ritonavir of 150 milligram cobicistat.
- Neem darunavir in met voedsel.
- Slik de tabletten door met wat drank zoals water of melk.
- Neem uw andere hiv-geneesmiddelen die in combinatie met darunavir en ritonavir of cobicistat 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 cobicistat of 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 Viatris en cobicistat of ritonavir?
Als u binnen 4 uur na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Viatris en cobicistat of 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 en cobicistat of 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 Viatris zonder met uw arts te overleggen
Anti-hiv-middelen kunnen ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met Darunavir Viatris, ookniet 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. 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 moet worden stopgezet.

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- braken, misselijkheid; buikpijn of opgezette 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- 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. 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, apotheker of verpleegkundige. 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 doos, blisterverpakking en de fles na ‘EXP’. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand

is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Flessen: Na openen nog 100 dagen houdbaar.

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 tablet bevat 400 milligram darunavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn colloïdale watervrije silica, microkristallijne cellulose, crospovidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, titaniumoxide (E171), macrogol en talk.

Hoe ziet Darunavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit tot gebroken wit, ovaalvormig en dubbelbol,met de inscriptie ‘M’ aan de ene zijde en ‘DV4’ aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 400 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 30 en 60tabletten en plastic flessen met 60 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ierland

Fabrikanten
Mylan Hungary Kft.
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Duitsland

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

België/Belgique/Belgien
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 2600

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten

darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Darunavir Viatris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir 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 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 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 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 gebruiken 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) of voor ritonavir.
- 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 Viatris 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
avanafil	voor de behandeling van erectiestoornissen
astemizol of *terfenadine*	voor de behandeling van allergische verschijnselen
triazolam en *oraal* (via de mond ingenomen) *midazolam*	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
cisapride	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
colchicine (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiaire Middellandse Zeekoorts
lurasidon, pimozide, quetiapine of *sertindol*	voor de behandeling van psychische stoornissen
ergotalkaloïden zoals *ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine* en *methylergonovine*	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
Lovastatine, simvastatine en lomitapide	voor het verlagen van de cholesterol
rifampicine	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
het combinatieproduct *lopinavir/ritonavir*	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als Darunavir Viatris
elbasvir/grazoprevir	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
alfuzosine	voor de behandeling van vergrote prostaat
sildenafil	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
ticagrelor	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
naloxegol	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
dapoxetine	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
domperidon	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik darunavir 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 geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel 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 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 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 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 mag gebruiken.
- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir 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 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 geneesmiddelen (zogenaamde corticosteroïden), 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 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 Viatris kunt gebruiken.

Kinderen
Darunavir 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 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. Deze worden hierboven vermeld onder de titel '**Combineer Darunavir Viatris niet met de volgende geneesmiddelen**'.

In de meeste gevallen kan darunavir 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 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 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 corticosteroïd)
- *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 inneemt en het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren. Laat hetuw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:
- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt
- *apixaban, dabigatranetexilaat, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) omdat het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik als voorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehaltes 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.
- *corticosteroïden, 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 dooruw arts op bijwerkingen van corticosteroïden
- *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).

Het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren en de dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van darunavir bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:
- *dabigatranetexilaat, edoxaban, warfarine* (voor vermindering van de bloedstolling)
- *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 familiaire 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 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 Viatris.

Darunavir Viatris bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

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 Viatris en ritonavir zonder hierover tespreken 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.

Dosis voor volwassenen die niet eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
U heeft een andere dosis van darunavir nodig, die niet met deze 600 milligram tabletten kan worden toegediend. Er zijn andere sterktes van Darunavir Viatris verkrijgbaar.

Dosis voor volwassenen die eerder antiretrovirale geneesmiddelen hebben ingenomen (uw arts zal dit bepalen)
De dosis is ofwel:
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir tablet van 600 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, tweemaal per dag.
  OFWEL
- 800 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram) samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag. Darunavir Viatris tablettenvan 400 milligram en 800 milligram mogen alleen worden gebruikt voor het schema van 800 milligram eenmaal per dag.

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

Aanwijzingen voor volwassenen
- Neem darunavir altijd samen in met ritonavir. darunavir werkt niet goed zonder ritonavir.
- Neem 's ochtends één tablet van 600 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem 's avonds één tablet van 600 milligram darunavir samen met 100 mg ritonavir in.
- Neem darunavir in samen met voedsel. darunavir werkt niet goed zonder voedsel. Het soort voedsel is niet belangrijk.
- Slik de tabletten door met een drank, zoals water of melk.
- Darunavir Viatris tabletten van 75 milligram en 150 milligram zijn ontwikkeld voor gebruik bijkinderen, maar kunnen in bepaalde gevallen ook gebruikt worden bij volwassenen.

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 samen met 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.
De arts zal u vertellen hoeveel het kind moet innemen van de Darunavir Viatris tabletten en hoeveelritonavir (capsules, tabletten of drank).

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 samen met 100 milligram ritonavir tweemaal per dag of 800 milligram darunavir samen met 100 milligram ritonavir eenmaal per dag bedraagt, niet overschrijden. De arts zal u zeggen hoeveel tabletten Darunavir Viatris en hoeveel ritonavir (capsules, tabletten of drank) het kind moet nemen. Er zijntabletten met lagere sterktes beschikbaar om het juiste doseringsschema samen te stellen. Andere
vormen van dit geneesmiddel zijn mogelijk beter geschikt voor kinderen: vraag uw arts of apotheker om advies.

Inname tweemaal per dag

Gewicht	Eén dosis is
Tussen 15 en 30 kilogram	375 milligram darunavir + 50 milligram ritonavir tweemaal daags
Tussen 30 en 40 kilogram	450 milligram darunavir + 60 milligram ritonavir tweemaal daags
Meer dan 40 kilogram*	600 milligram darunavir + 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 Viatris 800 milligram eenmaal per dag kan worden gebruikt. Deze dosis kan niet met 600 milligram tabletten worden bereikt. Er zijn andere sterktes van Darunavir Viatris beschikbaar.

Inname eenmaal per dag

Gewicht	Eén dosis darunavir 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 altijd samen met ritonavir innemen. Darunavir kan niet goed werken zonder ritonavir.
- Het kind moet de juiste dosis darunavir en ritonavir tweemaal per dag of eenmaal per dag innemen. Indien darunavir 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 innemen met voedsel. darunavir 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.
- Tabletten Darunavir Viatris 75 milligram en 150 milligram zijn ontwikkeld voor gebruik bij kinderen die minder wegen dan 40 kilo, maar kunnen in sommige gevallen ook worden gebruikt bij volwassenen.

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 Viatris en ritonavir?
Als u binnen 4 uur na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Viatris 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 en cobicistat of 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 Viatris zonder met uw arts te overleggen
Anti-hiv-middelen kunnen ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met Darunavir Viatris, ookniet 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. 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 moet worden stopgezet.

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- braken, misselijkheid; buikpijn of opgezette 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- 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. 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, apotheker of verpleegkundige. 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 doos, blisterverpakking en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Flessen: Na openen nog 100 dagen houdbaar.

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 tablet bevat 600 milligram darunavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn colloïdale watervrije silica, microkristallijne cellulose, crospovidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, titaniumoxide (E171), macrogol en talk.

Hoe ziet Darunavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit tot gebroken wit, ovaalvormig en dubbelbol,met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'DV5' aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 600 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 30 en 60tabletten en plastic flessen met 30, 60 en 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN

Ierland

Fabrikanten
Mylan Hungary Kft.
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten

darunavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken 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, apotheker of verpleegkundige.
- 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, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Darunavir Viatris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Darunavir Viatris?
Darunavir Viatris bevat de werkzame stof darunavir. Darunavir 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 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 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 moet worden ingenomen in combinatie met een lage dosis cobicistat of 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 gebruiken 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) of voor cobicistat of ritonavir.
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 Viatris 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
avanafil	voor de behandeling van erectiestoornissen
astemizol of *terfenadine*	voor de behandeling van allergische verschijnselen
triazolam en *oraal* (via de mond ingenomen) *midazolam*	om u te helpen slapen en/of uw angst te verminderen
cisapride	voor de behandeling van bepaalde maagaandoeningen
colchicine (wanneer u nier- en/of leverproblemen heeft)	voor de behandeling van jicht of familiaire Middellandse Zeekoorts
lurasidon, pimozide, quetiapine of *sertindol*	voor de behandeling van psychische stoornissen
ergotalkaloïden zoals *ergotamine, dihydro-ergotamine, ergometrine* en *methylergonovine*	gebruikt voor de behandeling van migrainehoofdpijn
amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine	voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen, bijv. abnormale hartslag
lovastatine, simvastatine en lomitapide	voor het verlagen van de cholesterol
rifampicine	voor de behandeling van bepaalde infecties zoals tuberculose
het combinatieproduct *lopinavir/ritonavir*	dit middel tegen hiv behoort tot dezelfde klasse als Darunavir Viatris
elbasvir/grazoprevir	voor de behandeling van hepatitis C-infectie
alfuzosine	voor de behandeling van vergrote prostaat
sildenafil	voor de behandeling van een hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen
ticagrelor	om het klonteren van bloedplaatjes te helpen stoppen bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaanval
naloxegol	voor de behandeling van door opiaten veroorzaakte obstipatie (verstopping)
dapoxetine	voor de behandeling van voortijdige zaadlozing
domperidon	voor de behandeling van misselijkheid en braken

Gebruik darunavir 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 geneest een hiv-infectie niet. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel 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 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 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 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 mag gebruiken.
- Laat het uw arts weten als u **suikerziekte** (diabetes) heeft. Darunavir 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 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 geneesmiddelen (zogenaamde corticosteroïden), 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 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 Viatris kunt gebruiken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Darunavir Viatris 800 milligram is niet bestemd voor gebruik bij kinderen jonger dan 3 jaar of met eenlichaamsgewicht van minder dan 40 kilogram.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Darunavir Viatris 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. Deze worden hierboven vermeld onder de titel '**Combineer Darunavir Viatris niet met de volgende geneesmiddelen**'.

In de meeste gevallen kan darunavir 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 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 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 corticosteroïd)
- *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 inneemt en het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren. Laat hetuw arts weten, indien u de volgende producten gebruikt:
- *amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecaïnide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenon, timolol, verapamil* (voor hartaandoeningen) omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen kunnen worden versterkt;
- *apixaban, dabigatranetexilaat, edoxaban, rivaroxaban, warfarine, clopidogrel* (voor vermindering van de bloedstolling) omdat het effect of de bijwerkingen kunnen worden veranderd;
- hormonale anticonceptiva en hormonale middelen tegen overgangsklachten op basis van oestrogeen. Darunavir kan de werkzaamheid van deze middelen verminderen. Bij het gebruik als voorbehoedsmiddel worden andere, niet-hormonale voorbehoedsmiddelen aanbevolen;
- *ethinylestradiol/drospirenon*. Darunavir zou mogelijk het risico op verhoogde kaliumgehaltes 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;
- *corticosteroïden, 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 dooruw arts op bijwerkingen van;
- *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).

Het kan zijn dat uw arts bepaalde bijkomende bloedonderzoeken wil uitvoeren en de dosering van andere geneesmiddelen moet misschien worden aangepast, omdat het effect of de bijwerkingen van deze middelen of van darunavir bij gelijktijdig gebruik kunnen worden beïnvloed.

Breng uw arts op de hoogte als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:
- *dabigatranetexilaat, edoxaban, warfarine* (voor vermindering van de bloedstolling)
- *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 familiaire Middelandse 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 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.

Darunavir Viatris bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

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 en cobicistat 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 800 milligram tabletten zijn alleen bestemd voor gebruik eenmaal per dag.

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 is 800 milligram (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram) eenmaal per dag.

U moet darunavir iedere dag innemen en altijd in combinatie met 150 milligram cobicistat of 100 milligram ritonavir en met voedsel. Darunavir werkt niet goed zonder cobicistat of ritonavir en zonder voedsel. U moet een maaltijd of een tussendoortje eten minder dan 30 minuten voordat u uw darunavir en cobicistat of ritonavir inneemt. Het soort voedsel is niet belangrijk.
Zelfs als u zich beter voelt, mag u niet stoppen met het gebruik van darunavir en cobicistat of ritonavir zonder daarover uw arts te raadplegen.

Aanwijzingen voor volwassenen
- Neem één tablet van 800 milligram, eenmaal per dag, iedere dag, op hetzelfde tijdstip.
- Neem darunavir altijd in samen met 150 milligram cobicistat of 100 milligram ritonavir.
- Neem darunavir in met voedsel.
- Slik de tablet door met wat drinken zoals water of melk.
- Neem uw andere hiv-geneesmiddelen die in combinatie met darunavir en cobicistat of 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)
De dosis is ofwel:
- 800 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram) samen met 150 milligram cobicistat of 100 milligram ritonavir, eenmaal per dag.
OFWEL
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir 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, en vanaf 12 jaar met cobicistat, 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 is 800 milligram (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram), samen met 100 milligram ritonavir of 150 milligram cobicistat eenmaal per dag.

Dosis voor kinderen vanaf 3 jaar met ritonavir, en vanaf 12 jaar met cobicistat, 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 (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram) samen met 100 milligram ritonavir of 150 milligram cobicistat, eenmaal per dag.
OFWEL
- 600 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 300 milligram of 1 darunavir 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, en vanaf 12 jaar met cobicistat, *met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kilogram
- Neem 800 milligram darunavir (2 darunavir tabletten van 400 milligram of 1 darunavir tablet van 800 milligram), eenmaal per dag, iedere dag, op hetzelfde tijdstip.
- Neem darunavir altijd in samen met 100 milligram ritonavir of 150 milligram cobicistat.
- Neem darunavir in met voedsel.
- Slik de tabletten door met wat drank zoals water of melk.
- Neem uw andere hiv-geneesmiddelen die in combinatie met darunavir en ritonavir of cobicistat 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 cobicistat of 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 Viatris en cobicistat of ritonavir?
Als u binnen 4 uur na het innemen van het middel moet overgeven, moet u zo snel mogelijk een nieuwe dosis Darunavir Viatris en cobicistat of 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 en cobicistat of 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 Viatris zonder met uw arts te overleggen
Anti-hiv-middelen kunnen ervoor zorgen dat u zich beter voelt. Stop niet met Darunavir Viatris, ookniet 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. 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 moet worden stopgezet.

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

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- diarree

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- braken, misselijkheid; buikpijn of opgezette 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- 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. 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, apotheker of verpleegkundige. 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 doos, blisterverpakking en de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor blisterverpakkingen met aan de ene kant plastic en aluminium aan de andere: Niet bewaren boven 25ºC.

Voor blisterverpakkingen met aan beide kanten aluminium: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor flessen: Na eerste opening binnen 90 dagen gebruiken. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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 tablet bevat 800 milligram darunavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn colloïdale watervrije silica, microkristallijne cellulose, crospovidon, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, magnesiumstearaat. De filmomhulling bevat gedeeltelijk gehydrolyseerde polyvinylalcohol, titaniumoxide (E171), macrogol en talk.

Hoe ziet Darunavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit tot gebroken wit, ovaalvormig en dubbelbol,met de inscriptie 'M' aan de ene zijde en 'DV8' aan de andere zijde.

Darunavir Viatris 800 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beschikbaar in blisterverpakkingen met 30tabletten en plastic flessen met 30, 60 en 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN,
Ierland

Fabrikanten
Mylan Hungary Kft.
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ierland

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352Duitsland

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
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris BV
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

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