

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Darunavir (als Ethanolat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, ovale, 13,7 mm große Tablette mit Prägung „150“ auf der einen Seite und „TMC“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1).

PREZISTA 150 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2):

- Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden.
- Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht.

Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Arzneimitteln zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist. Nach Beginn der Therapie mit PREZISTA sollten die Patienten angewiesen werden, nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt die Dosierung oder die Darreichungsform zu ändern oder die Therapie abzubrechen.

Dosierung

PREZISTA ist stets oral zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden. Vor Aufnahme einer Therapie mit PREZISTA ist daher die Fachinformation von Ritonavir zu beachten.

PREZISTA ist auch als Suspension zum Einnehmen für die Anwendung bei Patienten, die die PREZISTA-Tabletten nicht schlucken können, verfügbar (siehe Fachinformation der PREZISTA Suspension zum Einnehmen).

ART-vorbehandelte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosierung ist 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit dem Essen. PREZISTA 150 mg kann angewendet werden, um die Dosis von zweimal täglich 600 mg zu erreichen.

Die Anwendung der 150 mg Tabletten zur Erreichung der empfohlenen Dosis ist angebracht, wenn die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Farbstoffen besteht oder Schluckschwierigkeiten bei den 300 mg oder 600 mg Tabletten vorliegen.

Es kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Cobicistat 150 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen bei Patienten angewendet werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen (siehe Fachinformation von PREZISTA 400 mg und 800 mg Tabletten).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) erwachsene Patienten

Dosierungsempfehlungen für ART-naïve Patienten siehe Fachinformation von PREZISTA 400 mg und 800 mg Tabletten.

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 15 kg Körpergewicht)

Die gewichtsbasierte Dosis von PREZISTA und Ritonavir für pädiatrische Patienten ist in der Tabelle 1 dargestellt.

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 15 kg Körpergewicht)

Im Allgemeinen wird empfohlen, PREZISTA zweimal täglich mit Ritonavir mit dem Essen einzunehmen.

Es kann ein einmal tägliches Dosierungsschema von PREZISTA mit Ritonavir zusammen mit dem Essen bei Patienten angewendet werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden, aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

Die gewichtsbasierte Dosis von PREZISTA und Ritonavir für pädiatrische Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Die empfohlene Dosis von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir soll die für Erwachsene empfohlene Dosis (600/100 mg zweimal täglich oder 800/100 mg einmal täglich) nicht überschreiten.

Siehe Tabelle 2

Für ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten wird eine HIV-Genotypisierung empfohlen. Wenn jedoch eine HIV-Genotypisierung nicht möglich ist, wird das einmal tägliche Dosierungsschema von PREZISTA/Ritonavir für pädiatrische Patienten empfohlen, die noch nicht mit Protease-Inhibitoren vorbehandelt sind; das zweimal tägliche Dosierungsschema wird für bereits mit Protease-Inhibitoren vorbehandelte Patienten empfohlen.

Die alleinige Anwendung von 75 mg und 150 mg Tabletten oder der 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen zur Erreichung der empfohlenen Dosis von PREZISTA kann bei einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber spezifischen Farbstoffen angezeigt sein.

Hinweis bei ausgelassenen Dosen

Für den Fall, dass eine Dosis PREZISTA und/oder Ritonavir vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von

Tabelle 1

Dosierungsempfehlung für nicht vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre) für PREZISTA-Tabletten und Ritonavir ^a	
Körpergewicht (kg)	Dosis (einmal täglich eingenommen mit dem Essen)
≥ 15 kg bis < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg Ritonavir einmal täglich
≥ 30 kg bis < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg Ritonavir einmal täglich
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg Ritonavir einmal täglich

^a mit Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Tabelle 2

Dosierungsempfehlung für therapieerfahrene pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre) für PREZISTA-Tabletten und Ritonavir ^a		
Körpergewicht (kg)	Dosis (einmal täglich eingenommen mit dem Essen)	Dosis (zweimal täglich eingenommen mit dem Essen)
≥ 15 kg – < 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg Ritonavir einmal täglich	375 mg PREZISTA/50 mg Ritonavir zweimal täglich
≥ 30 kg – < 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg Ritonavir einmal täglich	450 mg PREZISTA/60 mg Ritonavir zweimal täglich
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg Ritonavir einmal täglich	600 mg PREZISTA/100 mg Ritonavir zweimal täglich

^a mit Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

PREZISTA® 150 mg Filmtabletten

PREZISTA und Ritonavir zusammen mit dem Essen so bald wie möglich einzunehmen. Wenn dies später als 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, darf die vergessene Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wieder aufnehmen.

Diese Empfehlung basiert auf der 15-stündigen Halbwertszeit von Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir und dem empfohlenen Dosierungsintervall von ca. 12 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzt Informationen in dieser Patientengruppe vor und daher sollte PREZISTA in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Darunavir wird über das hepatische System verstoffwechselt. Bei Patienten mit milder (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht zu empfehlen, jedoch sollte PREZISTA bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Schwere Leberfunktionsstörungen könnten zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Darunavir führen und dessen Sicherheitsprofil verschlechtern. Deswegen darf PREZISTA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

PREZISTA/Ritonavir soll bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg nicht angewendet werden, da die Dosis für diese Population nicht an einer ausreichenden Anzahl Patienten getestet werden konnte (siehe Abschnitt 5.1). PREZISTA/Ritonavir soll aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht bei Kindern unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Die Darunavir-Verfügbarkeit bei therapieäufigen Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die PREZISTA 800 mg einmal täglich erhielten, wurde ermittelt und lag innerhalb des therapeutischen Bereichs, der bei Erwachsenen erreicht wurde, die PREZISTA 800 mg einmal täglich erhielten. Da PREZISTA einmal täglich auch für therapieerfahrene Erwachsene zugelassen ist, die keine DRV-RAMs* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen, gilt dieselbe Indikation von PREZISTA einmal täglich für therapieerfahrene Kinder von 3 bis 17 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

Schwangerschaft und postpartale Phase

Während der Schwangerschaft und postpartalen Phase ist eine Dosisanpassung von Darunavir/Ritonavir nicht notwendig. PREZISTA soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Patienten sollten angewiesen werden, PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir innerhalb von 30 Minuten nach Beendigung einer Mahlzeit einzunehmen. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von Darunavir (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung mit pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen. Zu diesen Wirkstoffen zählen z. B.:

- Alfuzosin (Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonist)
- Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Chinidin, Ranolazin, systemisches Lidocain (Antiarrhythmika/Antianginale)
- Astemizol, Terfenadin (Antihistaminika)
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (Gichttherapeutikum) (siehe Abschnitt 4.5)
- Ergotaminderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
- Cisaprid (Substanz zur Steigerung der gastrointestinalen Motilität)
- Pimozid, Quetiapin, Sertindol (Antipsychotika/Neuroleptika) (siehe Abschnitt 4.5)
- Triazolam, oral eingenommenes Midazolam (Sedativa/Hypnotika) (zur Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5)
- Sildenafil – wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewandt, Avanafil (PDE-5-Inhibitoren)
- Simvastatin und Lovastatin (HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren) (siehe Abschnitt 4.5)
- Ticagrelor (Thrombozytenaggregationshemmer) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Eine regelmäßige Überprüfung des virologischen Ansprechens wird empfohlen. Bei Fehlen oder Verlust des virologischen Ansprechens sollte ein Resistenztest durchgeführt werden.

PREZISTA muss immer in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Verstärkung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eine höhere Dosis Ritonavir als die in Abschnitt 4.2 empfohlene zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf die Darunavir-Konzentration und wird nicht empfohlen.

Darunavir bindet überwiegend an α_1 -saureres Glykoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig, was auf eine Bindungssättigung hinweist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneimittel, die auch stark an α_1 -saures Glykoprotein binden, aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden (siehe Abschnitt 4.5).

ART-vorbehandelte Patienten – einmal tägliche Dosierung

Bei ART-vorbehandelten Patienten sollte PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich nicht angewendet werden, wenn die Patienten HI-Viren mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs), ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4+-Zellzahl von $< 100 \times 10^6$ Zellen/l haben (siehe Abschnitt 4.2). In dieser Population wurden Kombinationen mit einem anderen optimierten Basisregime (OBR) als ≥ 2 NRTIs nicht untersucht. Es stehen nur eingeschränkt Daten für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

PREZISTA wird für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

Schwangerschaft

PREZISTA soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Vorsicht ist bei Schwangeren mit Begleitmedikation, die die Darunavirexposition weiter vermindern könnte, geboten (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Ältere Patienten

Da zur Anwendung von PREZISTA bei Patienten ab 65 Jahren nur begrenzte Informationen verfügbar sind, sollte PREZISTA bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, zumal bei diesen die Häufigkeit von Einschränkungen der Leberfunktion sowie von Begleiterkrankungen und ande-

ren Therapien erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere Hautreaktionen

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 3.063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4 % der Patienten berichtet. DRESS (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und ein Stevens-Johnson-Syndrom wurden selten (< 0,1 %) beschrieben; Toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose wurden nach Markteinführung berichtet. PREZISTA/Ritonavir soll sofort abgesetzt werden, wenn sich Zeichen oder Symptome einer schweren Hautreaktion entwickeln. Diese können mit schweren Hautausschlägen oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasen, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Hepatitis und/oder Eosinophilie verbunden sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

Hautausschlag trat bei ART-vorbehandelten Patienten, deren Therapieregime PREZISTA plus Raltegravir enthielten, häufiger auf als bei Patienten, die PREZISTA ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne PREZISTA erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Darunavir enthält einen Sulfonamid-Anteil. PREZISTA sollte bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

Hepatotoxizität

Es wurde über Arzneimittel-induzierte Hepatitis (z. B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter PREZISTA berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 3.063) wurde Hepatitis bei 0,5 % der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit PREZISTA/Ritonavir erhielten, berichtet. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, inklusive chronisch aktiver Hepatitis B oder C, haben ein erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen einschließlich schwerer und potenziell tödlicher Nebenwirkungen auf die Leber. Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C, beachten Sie bitte die relevanten Produktinformationen für diese Arzneimittel.

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit PREZISTA/Ritonavir durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT soll bei Patienten mit zugrunde liegender chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der PREZISTA/Ritonavir Behandlung.

Wenn es bei Patienten, die PREZISTA/Ritonavir einnehmen, Hinweise auf neue oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörungen gibt (einschließlich einer klinisch signifikanten Erhöhung der Leberenzyme und/oder Symptome wie Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Druckempfindlichkeit der Leber, Hepato-

megalie), soll umgehend eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von PREZISTA bei Patienten mit einer zugrunde liegenden schweren Lebererkrankung liegen keine Daten vor, und deshalb ist PREZISTA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Aufgrund eines Anstiegs von ungebundenem Darunavir in der Plasmakonzentration, sollte PREZISTA bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erforderlich. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Darunavir und Ritonavir ist eine signifikante Entfernung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse unwahrscheinlich. Daher sind bei diesen Patienten keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bluter

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit Pls behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatome der Haut und Blutungen in den Gelenken (Hämarthros), berichtet. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich der Faktor VIII verabreicht. In mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit Pls fortgesetzt oder wieder aufgenommen, falls diese abgebrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet; der Wirkungsmechanismus ist jedoch nicht geklärt. Hämophilie-Patienten sollten daher auf eine mögliche Zunahme von Blutungen hingewiesen werden.

Diabetes mellitus/Hyperglykämie

Bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhielten, die Pls einschloss, wurde ein neu aufgetretener Diabetes mellitus, Hyperglykämie oder eine Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus berichtet. Bei einigen dieser Patienten war die Hyperglykämie stark ausgeprägt; in einigen Fällen ging sie auch mit einer Ketoazidose einher. Bei vielen Patienten lagen zusätzlich Erkrankungen vor, die teilweise eine Behandlung mit Substanzen erforderten, die mit der Entstehung von Diabetes mellitus oder Hyperglykämie in Verbindung gebracht wurden.

Umverteilung von Körperfett und Störungen des Stoffwechsels

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeit-Auswirkungen dieser Erscheinung sind derzeit noch nicht bekannt. Der Mechanismus ist nicht vollständig bekannt. Ein Zusammenhang zwischen viszeraler Lipomatose und Pls bzw. Lipoathrophie und NRTIs wird angenommen. Ein erhöhtes Lipodystrophie-Risiko wurde mit individuellen Faktoren wie z. B. fortgeschrittenem Lebensal-

ter sowie mit arzneimittelbedingten Faktoren, wie z. B. einer länger andauernden antiretroviralen Behandlung und damit verbundenen Stoffwechselstörungen, in Verbindung gebracht. Bei einer klinischen Untersuchung sollte auch auf physische Anzeichen einer Körperfett-Umverteilung geachtet werden. Eine Messung des Serum-Lipidspiegels sowie der Blut-Glucosewerte im nüchternen Zustand sollte in Erwägung gezogen werden. Störungen des Fettstoffwechsels sollten in klinisch angemessener Weise behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Kortikosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde über Fälle von Osteonekrose besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet. Patienten sollten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, die zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) an einer schwerwiegenden Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet. Relevante Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir eine Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster beobachtet.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Einige der Interaktionsstudien wurden mit einer niedrigeren Darunavir-Dosis als der empfohlenen durchgeführt. Die Effekte einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln könnten daher unterschätzt werden und eine klinische Überwachung der Sicherheitsparameter indiziert sein. Zur vollständigen Information über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

Efavirenz in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte eine Dosis-

zung von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Siehe Fachinformation von PREZISTA 75 mg, 300 mg oder 600 mg Tabletten (siehe Abschnitt 4.5).

Über lebensbedrohliche und tödliche Arzneimittelinteraktionen wurde bei Patienten berichtet, die mit Colchicin und starken Inhibitoren von CYP3A und P-Glykoprotein (P-gp) behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Darunavir und Ritonavir sind Inhibitoren von CYP3A, CYP2D6 und P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP3A und/oder CYP2D6 metabolisiert oder durch P-gp transportiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern können.

PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen (enge therapeutische Breite) (siehe Abschnitt 4.3).

Die gesamte pharmakokinetische Wirkungsverstärkung durch Ritonavir belief sich auf eine ca. 14-fache Zunahme der systemischen Darunavir-Exposition bei oraler Gabe

einer 600 mg Einzeldosis Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich. Deshalb darf PREZISTA nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Verstärkung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eine klinische „Cocktail-Studie“, in der eine Kombination von Arzneimitteln, die über die Cytochrome CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert werden, eingesetzt wurde, zeigte in Gegenwart von PREZISTA/Ritonavir einen Anstieg der CYP2C9- und CYP2C19-Aktivität und eine Hemmung der CYP2D6-Aktivität, die dem niedrig dosierten Ritonavir zugeschrieben werden kann. Die gleichzeitige Einnahme von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP2D6 (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol) metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, wodurch ihre therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert werden können. Die gleichzeitige Einnahme von Darunavir mit Ritonavir und Arzneimitteln, die primär über CYP2C9 (z. B. Warfarin) und CYP2C19 (z. B. Methadon) metabolisiert werden, kann bei solchen Arzneimitteln zu einer verminderten systemischen Verfügbarkeit führen, wodurch ihre therapeutische Wirksamkeit vermindert oder verkürzt werden kann.

Die Wirkung auf CYP2C8 wurde nur *in vitro* untersucht, dennoch kann die gleichzeitige Einnahme von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP2C8 metabolisiert werden (z. B. Paclitaxel, Rosiglitazon, Repaglinid), bei solchen Arzneimitteln zu einer verminderten systemischen Verfügbarkeit führen, was deren therapeutische Wirksamkeit vermindern oder verkürzen kann.

Arzneimittel, die die Darunavir/Ritonavir-Verfügbarkeit beeinflussen

Darunavir und Ritonavir werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, wäre zu erwarten, dass sie die Clearance von Darunavir und Ritonavir erhöhen, was zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir führt (Beispiele sind Rifampicin, Johanniskraut, Lopinavir). Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir mit Ritonavir und anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, können die Clearance von Darunavir und Ritonavir vermindern und zu höheren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir führen (Beispiele sind Indinavir, systemische Azole wie Ketoconazol und Clotrimazol). Diese Interaktionen sind in der Tabelle 3 beschrieben.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen PREZISTA/Ritonavir und antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 3 gelistet (nicht untersucht als ND). Die Richtung des Pfeils für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90 % Konfidenzintervall des geometrischen Mittelwerts, wobei (↔) innerhalb, (↓) unter oder (↑) über dem 80–125 %-Wert bedeutet.

Mehrere der Interaktionsstudien (die mit # in der Tabelle 3 markiert sind) wurden mit niedrigeren Dosen Darunavir als empfohlen oder mit einem anderen Dosierungsregime (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung) durchgeführt. Die Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel könnten daher unterschätzt werden und eine klinische Überwachung der Sicherheit kann angezeigt sein.

Tabelle 3

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Dolutegravir	Dolutegravir AUC ↓ 32 % Dolutegravir C _{24h} 38 % Dolutegravir C _{max} ↓ 11 % Darunavir ↔* * Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Dolutegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Elvitegravir	Elvitegravir AUC ↔ Elvitegravir C _{min} ↔ Elvitegravir C _{max} ↔ Darunavir AUC ↔ Darunavir C _{min} 17 % Darunavir C _{max} ↔	Bei Kombination von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich) und Elvitegravir, sollte die Dosis von Elvitegravir 150 mg einmal täglich betragen. Pharmakokinetische Daten und Dosierungsempfehlungen für andere Dosierungen von Darunavir oder mit Elvitegravir/Cobicistat liegen nicht vor. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir mit anderen Dosierungen als 600/100 mg zweimal täglich und Elvitegravir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Elvitegravir in Gegenwart von Cobicistat wird nicht empfohlen.

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Raltegravir	Einige klinische Studien deuten darauf hin, dass Raltegravir eine mäßige Verringerung der Darunavir-Plasmakonzentrationen hervorrufen kann.	Derzeit scheint der Effekt von Raltegravir auf die Darunavir-Plasmakonzentrationen klinisch nicht relevant zu sein. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↓ 9 % Didanosin C_{min} ND Didanosin C_{max} ↓ 16 % Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich. Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von PREZISTA/Ritonavir mit Essen eingenommen werden.
Tenofoviridisoproxil-fumarat 300 mg einmal täglich	Tenofovir AUC ↑ 22 % Tenofovir C_{min} ↑ 37 % Tenofovir C_{max} ↑ 24 % #Darunavir AUC ↑ 21 % #Darunavir C_{min} ↑ 24 % #Darunavir C_{max} ↑ 16 % (↑ Tenofovir durch den Effekt des MDR1-Transports in den Nierentubuli)	Wird Tenofovir mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege der anderen NRTIs (Zidovudin, Emtricitabin, Stavudin und Lamivudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, dessen Metabolisierung nicht durch CYP450 vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Nicht-Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC ↑ 21 % Efavirenz C_{min} ↑ 17 % Efavirenz C_{max} ↑ 15 % #Darunavir AUC ↓ 13 % #Darunavir C_{min} ↓ 31 % #Darunavir C_{max} ↓ 15 % (↑ Efavirenz durch CYP3A-Inhibition) (↓ Darunavir durch CYP3A-Induktion)	Bei einer Kombination von Efavirenz und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist ggf. eine klinische Überwachung im Hinblick auf eine mit der erhöhten Verfügbarkeit von Efavirenz einhergehende ZNS-Toxizität angezeigt. Efavirenz in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin 100 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 37 % Etravirin C_{min} ↓ 49 % Etravirin C_{max} ↓ 32 % Darunavir AUC ↑ 15 % Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden.
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Nevirapin AUC ↑ 27 % Nevirapin C_{min} ↑ 47 % Nevirapin C_{max} ↑ 18 % #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Rilpivirin 150 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC ↑ 130 % Rilpivirin C_{min} ↑ 178 % Rilpivirin C_{max} ↑ 79 % Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 11 % Darunavir C_{max} ↔	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir[†]		
Atazanavir 300 mg einmal täglich	Atazanavir AUC ↔ Atazanavir C _{min} ↑ 52 % Atazanavir C _{max} ↓ 11 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔ Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Indinavir 800 mg zweimal täglich	Indinavir AUC ↑ 23 % Indinavir C _{min} ↑ 125 % Indinavir C _{max} ↔ #Darunavir AUC ↑ 24 % #Darunavir C _{min} ↑ 44 % #Darunavir C _{max} ↑ 11 % Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.	Bei kombinierter Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt.
Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↓ 26 % #Darunavir C _{min} ↓ 42 % #Darunavir C _{max} ↓ 17 % Saquinavir AUC ↓ 6 % Saquinavir C _{min} ↓ 18 % Saquinavir C _{max} ↓ 6 % Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich.	Eine kombinierte Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir[†]		
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich	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 % [‡] auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte	Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40 % wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
CCR5-ANTAGONISTEN		
Maraviroc 150 mg zweimal täglich	Maraviroc AUC ↑ 305 % Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↑ 129 % Die Darunavir/Ritonavir Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten	Die Dosierung von Maraviroc sollte 150 mg zweimal täglich betragen, bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
ANÄSTHETIKUM		
Alfentanil	Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir inhibiert werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA		
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron systemisches Lidocain Chinidin Ranolazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, systemischem Lidocain, Chinidin oder Ranolazin mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg Einzeldosis	Digoxin AUC ↑ 61 % Digoxin C _{min} ND Digoxin C _{max} ↑ 29 % (↑ Digoxin durch eine vermutliche P-gp-Inhibition)	Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin empfiehlt sich, bei mit Darunavir/Ritonavir behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin AUC ↑ 57 % Clarithromycin C _{min} ↑ 174 % Clarithromycin C _{max} ↑ 26 % #Darunavir AUC ↓ 13 % #Darunavir C _{min} ↑ 1 % #Darunavir C _{max} ↓ 17 % 14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition)	Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten.
ANTIKOAGULANTIEN		
Apixaban Dabigatranetexilat Rivaroxaban	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit diesen Antikoagulantien kann die Konzentrationen der Antikoagulantien erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Antikoagulantien wird nicht empfohlen.
Warfarin	Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beeinflusst werden.	Im Falle einer Kombination von Warfarin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
ANTIKONVULSIVA		
Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir senken. (Induktion der CYP450-Enzyme)	PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden.
Carbamazepin 200 mg zweimal täglich	Carbamazepin AUC ↑ 45 % Carbamazepin C _{min} ↑ 54 % Carbamazepin C _{max} ↑ 43 % Darunavir AUC ↔ Darunavir C _{min} ↓ 15 % Darunavir C _{max} ↔	Für PREZISTA/Ritonavir wird keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn die Notwendigkeit besteht, PREZISTA/Ritonavir und Carbamazepin zu kombinieren, sollten die Patienten auf potentielle Carbamazepin-bezogene Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Carbamazepin-Konzentrationen sollten überwacht und die Dosis auf ein adäquates Ansprechen hin titriert werden. Basierend auf den Untersuchungsergebnissen kann es erforderlich sein, die Carbamazepin-Dosis in Anwesenheit von PREZISTA/Ritonavir um 25 % bis 50 % zu reduzieren.

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin AUC ↓ 39 % Paroxetin C _{min} ↓ 37 % Paroxetin C _{max} ↓ 36 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔	Die empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist eine Dosistitration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden.
Sertralin 50 mg einmal täglich	Sertralin AUC ↓ 49 % Sertralin C _{min} ↓ 49 % Sertralin C _{max} ↓ 44 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↓ 6 % #Darunavir C _{max} ↔	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Antidepressiva kann die Konzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol	Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme durch Ritonavir)	Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Ketoconazol 200 mg zweimal täglich	Ketoconazol AUC ↑ 212 % Ketoconazol C _{min} ↑ 868 % Ketoconazol C _{max} ↑ 111 % #Darunavir AUC ↑ 42 % #Darunavir C _{min} ↑ 73 % #Darunavir C _{max} ↑ 21 % (CYP3A-Inhibition)	Hier ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, so sollte die Tagesdosis von Ketoconazol nicht über 200 mg liegen.
Posaconazol	Nicht untersucht. PREZISTA kann die Plasmakonzentrationen des Antimykotikums erhöhen (P-gp-Inhibition) und Posaconazol kann die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
Itraconazol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Itraconazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Darunavir ansteigen. Gleichzeitig kann sich die Plasmakonzentration von Itraconazol durch Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Hierbei ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, so sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.
Clotrimazol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Darunavir ansteigen. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33 % (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell)	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Clotrimazol erforderlich, so ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
GICHTTHERAPEUTIKA		
Colchicin	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Exposition von Colchicin ansteigen.	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir notwendig ist. Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollten Colchicin nicht zusammen mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 9

[illegible]

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Ticagrelor	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann zu einer erheblichen Erhöhung der Exposition von Ticagrelor führen.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir mit Ticagrelor ist kontraindiziert. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z.B. Prasugrel).
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Darunavir wird ein Anstieg der Konzentrationen der Antipsychotika/Neuroleptika erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen.
Risperidon Thioridazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein.
Pimozid Sertindol		Die gleichzeitige Anwendung von Pimozid oder Sertindol und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert.
BETABLOCKER		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
CALCIUMKANALBLOCKER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Nicht untersucht. Bei Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
CORTICOSTEROIDE		
Fluticason Budesonid	In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich gleichzeitig mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal viermal täglich über 7 Tage an gesunden Studienteilnehmern angewendet wurde, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während die endogenen Kortisol-Spiegel um etwa 86 % absanken (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89 %). Stärkere Wirkungen sind nach Inhalation von Fluticason zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticason erhalten hatten; diese Wirkungen könnten auch bei anderen Corticosteroiden (z. B. Budesonid) auftreten, die über den P450-3A-Weg verstoffwechselt werden. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Glucocorticoiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen. Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A ist (z. B. Beclomethason), in Erwägung gezogen werden. Zudem muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide ggf. eine schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erfolgen.
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Darunavir verringern. (CYP3A-Induktion)	Systemisches Dexamethason sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden.
Prednison	Nicht untersucht. Darunavir kann die Plasmakonzentrationen von Prednison erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Prednison kann das Risiko für die Entwicklung von systemischen Corticosteroideffekten, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir mit Corticosteroiden wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Bosentan ansteigen.	Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden.
DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
NS3-4A-Proteaseinhibitoren		
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden	Telaprevir AUC ↓ 35 % Telaprevir C _{min} ↓ 32 % Telaprevir C _{max} ↓ 36 % Darunavir AUC ₁₂ ↓ 40 % Darunavir C _{min} ↓ 42 % Darunavir C _{max} ↓ 40 %	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Telaprevir wird nicht empfohlen.
Boceprevir 800 mg dreimal täglich	Boceprevir AUC ↓ 32 % Boceprevir C _{min} ↓ 35 % Boceprevir C _{max} ↓ 25 % Darunavir AUC ↓ 44 % Darunavir C _{min} ↓ 59 % Darunavir C _{max} ↓ 36 %	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Boceprevir wird nicht empfohlen.
Simeprevir	Simeprevir AUC ↑ 159 % Simeprevir C _{min} ↑ 358 % Simeprevir C _{max} ↑ 79 % Darunavir AUC ↑ 18 % Darunavir C _{min} ↑ 31 % Darunavir C _{max} ↔ Die Dosis von Simeprevir betrug in dieser Interaktionsstudie bei Kombination mit Darunavir/Ritonavir 50 mg, im Vergleich zu 150 mg in der Behandlungsgruppe mit Simeprevir allein.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Simeprevir wird nicht empfohlen.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir vermindert. (CYP450-Induktion)	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten.
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER		
Lovastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↑ 3–4 fach Atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5–10 fach Atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 fach #Darunavir	Soll Atorvastatin gleichzeitig mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden.
Pravastatin 40 mg Einzeldosis	Pravastatin AUC ↑ 81 % [¶] Pravastatin C _{min} ND Pravastatin C _{max} ↑ 63 % [¶] eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der Studienteilnehmer beobachtet	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER		
Rosuvastatin 10 mg einmal täglich	Rosuvastatin AUC ↑ 48 % ^{II} Rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % ^{II} ^{II} basierend auf publizierten Daten	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	[#] Darunavir AUC ↔ [#] Darunavir C _{min} ↔ [#] Darunavir C _{max} ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir. (CYP3A-Inhibition)	Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.
NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT		
Methadon individuelle Dosisanpassung von 55 mg bis 150 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C _{min} ↓ 15 % R(-) Methadon C _{max} ↓ 24 %	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit PREZISTA/Ritonavir begonnen wird. Aufgrund der Induktion des Metabolismus durch Ritonavir kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum trotzdem eine höhere Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.
Buprenorphin/Naloxon 8/2 mg – 16/4 mg einmal täglich	Buprenorphin AUC ↓ 11 % Buprenorphin C _{min} ↔ Buprenorphin C _{max} ↓ 8 % Norbuprenorphin AUC ↑ 46 % Norbuprenorphin C _{min} ↑ 71 % Norbuprenorphin C _{max} ↑ 36 % Naloxon AUC ↔ Naloxon C _{min} ND Naloxon C _{max} ↔	Die klinische Relevanz der Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter bei Norbuprenorphin wurde bisher nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA/Ritonavir dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↓ 44 % Ethinylestradiol C _{min} ↓ 62 % Ethinylestradiol C _{max} ↓ 32 % Norethisteron AUC ↓ 14 % Norethisteron C _{min} ↓ 30 % Norethisteron C _{max} ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.

Fortsetzung auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In einer Interaktionsstudie [†] , ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir.	Die Kombination von Avanafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von anderen PDE-5-Hemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen.	Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol 20 mg einmal täglich	[#] Darunavir AUC ↔ [#] Darunavir C _{min} ↔ [#] Darunavir C _{max} ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Zolpidem Midazolam	<p>Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit PREZISTA/Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen.</p> <p>Basierend auf Daten anderer CYP3A-Inhibitoren wird erwartet, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam signifikant höher sind, wenn oral eingenommenes Midazolam gleichzeitig mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet wird.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Triazolam ist kontraindiziert.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und oral eingenommenem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und parenteral verabreichtem Midazolam mit Vorsicht erfolgen sollte. Wenn PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit parenteral verabreichtem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.</p>

[†] Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von PREZISTA mit 100 mg Ritonavir und anderen HIV-PIs (z. B. (Fos)amprenavir, Nelfinavir und Tipranavir) sind bei HIV-Patienten nicht erwiesen. Entsprechend den derzeitigen Therapieempfehlungen wird im Allgemeinen eine Zweifach-Therapie mit Proteaseinhibitoren nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn über die Anwendung von antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion bei Schwangeren und somit die Reduktion des Risikos einer vertikalen HIV-Übertragung auf das Neugeborene entschieden wird, sollten grundsätzlich die tierexperimentellen Daten sowie die klinische Erfahrung bei Schwangeren berücksichtigt werden.

Zur Auswirkung von Darunavir auf die Schwangerschaft beim Menschen existieren keine geeigneten, hinreichend kontrollierten Studien. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

PREZISTA sollte in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Schwangeren nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darunavir in die Muttermilch übertritt. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übertritt und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu toxischen Reaktionen führt. Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, während einer Behandlung mit PREZISTA unter keinen Umständen zu stillen.

Fertilität

Humandaten über den Effekt von Darunavir auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Ratten hatte die Behandlung mit Darunavir keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PREZISTA in Kombination mit Ritonavir hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde jedoch im Rahmen von Behandlungsschemata, die PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir enthielten, über Benommenheit berichtet; dies sollte in Bezug auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 2.613 vorbehandelte Studienteilnehmer, die die Therapie mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich begonnen haben) trat bei 51,3% der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung auf. Die mittlere Gesamtbehandlungsdauer der Studienteilnehmer war 95,3 Wochen. Die am häufigsten in klinischen Studien und als Spontanberichte berichteten Nebenwirkungen

sind Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Kopfschmerzen und Erbrechen. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen sind akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, Immunrekonstitutionssyndrom, Thrombozytopenie, Osteonekrose, Diarrhö, Hepatitis und Pyrexie.

In der 96-Wochen-Analyse war das Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naïven Studienteilnehmern ähnlich dem von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten Studienteilnehmern mit Ausnahme der Übelkeit, die häufiger bei ART-naïven Studienteilnehmern beobachtet wurde. Dies trat in Form von leichter Übelkeit auf. In der 192-Wochen-Analyse bei ART-naïven Studienteilnehmern mit einer mittleren Behandlungsdauer von 162,5 Wochen mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde identifiziert.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 15

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag

In klinischen Studien war der Hautausschlag meist leicht bis mäßig ausgeprägt, trat oft innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und klang bei gleichbleibender Dosierung ab. Im Fall von schweren Hautreaktionen siehe Warnhinweise in Abschnitt 4.4.

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Raltegravir für ART-vorbehandelte Patienten trat – ungeachtet der Kausalität – Hautausschlag unter Therapieregimen mit PREZISTA + Raltegravir häufiger auf als unter PREZISTA ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne PREZISTA. Hautausschlag, der von den Prüfarzten als arzneimittelbedingt eingestuft wurde, trat jedoch mit ähnlicher Häufigkeit auf. Die Expositions-adjustierten Raten für das Auftreten von Hautausschlag (jeglicher Kausalität) lagen bei 10,9; 4,2 bzw. 3,8 pro 100 Patientenjahren (PYR), und von arzneimittelbedingtem Hautausschlag bei 2,4; 1,1 bzw. 2,3 pro 100 PYR. Diese in klinischen Studien beobachteten Hautausschläge waren vom Schweregrad leicht bis mäßig und führten nicht zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt 4.4).

Lipodystrophie

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht; diese äußerte sich u.a. in einer Verringerung des subkutanen Fettgewebes in peripheren Körperpartien und im Gesicht, vermehrter intraabdominaler und viszeraler Fetteinlage-

rung, Brustvergrößerung und Bildung eines dorsozervikalen Fettpolsters („Stiernacken“) (siehe Abschnitt 4.4).

Stoffwechselstörungen

Des Weiteren wurde eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit Stoffwechselstörungen in Verbindung gebracht, wie z.B. Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitt 4.4).

Muskuloskelettale Störungen

Bei der Anwendung von Proteasehemmern, insbesondere in Kombination mit NRTIs, wurden erhöhte CPK-Werte, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse berichtet.

Über Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit den allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeit-Exposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) wurde berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerwiegender Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entstehen. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Blutungen bei Hämophilie-Patienten

Es gab Berichte über erhöhte Spontanblutungen bei Hämophilie-Patienten, die antiretrovirale Proteasehemmer erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung der Sicherheit bei pädiatrischen Patienten basiert auf der 48-Wochen-Analyse von Sicherheitsdaten dreier Phase-II-Studien. Die folgenden Patientenpopulationen wurden evaluiert (siehe Abschnitt 5.1):

- 80 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 21 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg (16 Teilnehmer von 15 kg bis < 20 kg), die PREZISTA Suspension zum Einnehmen zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 12 ART-naïve HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Allgemein war das Sicherheitsprofil bei diesen pädiatrischen Patienten vergleichbar mit dem der Erwachsenenpopulation.

Sonstige spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion

Unter den 1.968 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die PREZISTA zusammen mit Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, hatten 236 Patienten eine Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Bei koinfizierten Patienten war die Wahrscheinlichkeit, zu Beginn und während der Behandlung erhöhte Werte der Leber-Transaminasen zu haben bzw. zu bekommen, größer als bei Patienten ohne chronische virale Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu einer akuten Überdosierung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beim Menschen liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Einzeldosen von bis zu 3.200 mg Darunavir als orale Lösung allein und bis zu 1.600 mg Darunavir in Tablettenform kombiniert mit Ritonavir wurden an gesunden Freiwilligen angewendet, ohne dass unerwünschte Symptome auftraten.

Für eine Überdosierung mit PREZISTA gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit PREZISTA besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, wie z. B. Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Bei entsprechender Indikation kann eine Elimination des nicht resorbierten Wirkstoffs durch Erbrechen erreicht werden.

Des Weiteren kann auch Aktivkohle gegeben werden, um die Entfernung des nicht resorbierten Wirkstoffs zu unterstützen. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Darunavir erscheint eine Dialyse in Bezug auf eine signifikante Entfernung des Wirkstoffs wenig hilfreich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE10.

Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease (K_D -Wert von $4,5 \times 10^{-12}$ M). Es hemmt selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Proteine in virusinfizierten Zellen und

Tabelle 4

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

MedDRA-System- organklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Herpes simplex
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie
Selten	Eosinophile
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipodystrophie, Lipomatrophie), Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie
Gelegentlich	Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression, Desorientiertheit, Angstzustände, Schlafstörungen, anomale Träume, Alpträume, verminderte Libido
Selten	Verwirrheitszustände, Stimmungsveränderung, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerz, periphere Neuropathie, Schwindel
Gelegentlich	Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit
Selten	Synkope, Krampfanfall, Ageusie, Störungen des Schlafrhythmus
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge
Selten	Sehstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Drehschwindel
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Tachykardie
Selten	akuter Myokardinfarkt, Sinusbradykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie, Erröten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Reizungen im Rachen
Selten	Rhinorrhö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund
Selten	Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht
Gelegentlich	Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht

Fortsetzung auf Seite 16

verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Darunavir zeigt eine Wirkung gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 sowie Laborstämme von HIV-2 bei akut infizierten T-Zell-Linien, menschlichen mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut und menschlichen Monozyten/Makrophagen mit medianen EC₅₀-Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7–5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit EC₅₀-Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM.

Diese EC₅₀-Werte liegen weit unter dem Konzentrationsbereich von 87 µM bis > 100 µM für eine 50-prozentige Zelltoxizität.

Resistenz

Die *In-vitro*-Selektion von Darunavir-resistenten Viren vom Wildtyp HIV-1 dauerte sehr lange (> 3 Jahre). Die selektierten Viren waren bei Darunavir-Konzentrationen oberhalb von 400 nM nicht wachstumsfähig. Viren, die unter diesen Bedingungen selektiert wurden und eine verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir aufwiesen (Bereich: 23- bis 50-fach), hatten 2 bis 4 Aminosäure-Substitutionen im Protease-Gen. Die verminderte Empfindlichkeit der im Selektionsexperiment aufgetretenen Viren gegen Darunavir kann nicht durch das Auftreten dieser Proteasemutationen erklärt werden.

Die Daten aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten Patienten (TITAN-Studie und gepoolte Analyse der POWER 1-, 2- und 3- und DUET 1- und 2-Studien) zeigten, dass das virologische Ansprechen auf PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert war, wenn 3 oder mehr Darunavir-RAMs (V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten.

Eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Darunavir im Vergleich zu Baseline (Anstieg der EC₅₀, fold change = FC) war mit einem verminderten virologischen Ansprechen assoziiert. Als unterer und oberer klinischer Cut-off wurden 10 und 40 identifiziert. Isolate mit einer Baseline-FC ≤ 10 sind empfindlich; Isolate mit FC > 10 bis 40 haben eine verminderte Empfindlichkeit; Isolate mit FC > 40 sind resistent (siehe Klinische Ergebnisse).

Virusisolate von Patienten mit virologischem Versagen aufgrund eines Rebounds unter PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich, die zu Studienbeginn gegen Tipranavir empfindlich waren, blieben in den allermeisten Fällen auch nach der Behandlung gegenüber Tipranavir empfindlich.

Die niedrigste Resistenzrate der HI-Viren wird bei ART-naïven Patienten beobachtet, die zum ersten Mal mit Darunavir in Kombination mit anderen ART behandelt werden.

Die Tabelle 5 zeigt die Entstehung von Mutationen und den Verlust der Empfindlichkeit gegenüber PIs bei virologischen Ver-

Fortsetzung Tabelle 4

MedDRA-System- organklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag), Pruritus
Gelegentlich	Angioödem, generalisierter Hautausschlag, allergische Dermatitis, Urtikaria, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Alopezie, Akne, trockene Haut, Nagelpigmentierung
Selten	DRESS, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Dermatitis, seborrhoische Dermatitis, Hautläsionen, Xerodermie
Nicht bekannt	Toxisch epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie, Osteonekrose, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
Selten	muskuloskelettale Steifigkeit, Arthritis, Gelenksteifigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, Proteinurie, Bilirubinurie, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie
Selten	verminderte renale Kreatinin-Clearance
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	erektile Dysfunktion, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie, Ermüdung (Fatigue)
Gelegentlich	Pyrexie, Thoraxschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz
Selten	Schüttelfrost, anomales Gefühl, Xerosis

Tabelle 5

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 294	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 296	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 298
Absolute Anzahl der virologischen Versagen ^a , n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebound	39 (11,4 %)	11 (3,7 %)	11 (3,7 %)	16 (5,4 %)
Viruslast nie supprimiert	16 (4,7 %)	54 (18,4 %)	43 (14,5 %)	15 (5,0 %)
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/ Endpunkt-Genotypen, die am Endpunkt Mutationen ^b entwickeln, n/N				
Primäre (majore)	0/43	1/60	0/42	6/28
PI-Mutationen				
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/ Endpunkt-Genotypen, die einen Verlust der Empfindlichkeit gegen PIs am Endpunkt im Vergleich zu Studienbeginn zeigen, 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: nicht-virologisches Versagen zensierter Algorithmus basierend auf HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml, außer für TITAN (HIV-1 RNA < 400 Kopien/ml)

^b IAS-USA-Liste

sagern am Endpunkt der ARTEMIS-, ODIN- und TITAN-Studien.

Kreuzresistenz

Die Darunavir FC lag unterhalb 10 bei 90 % von 3.309 klinischen Isolaten mit Resistenz gegenüber Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und/oder Tipranavir; dies zeigt, dass Viren mit einer Resistenz gegen die meisten Pls gegenüber Darunavir empfindlich bleiben.

Bei den Fällen von virologischem Versagen in der ARTEMIS-Studie wurden keine Kreuzresistenzen mit anderen Pls beobachtet.

Klinische Ergebnisse

Erwachsene Patienten

Für Ergebnisse aus klinischen Studien bei ART-naïven erwachsenen Patienten siehe die Fachinformation von PREZISTA 400 mg und 800 mg Tabletten oder 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Wirksamkeit von PREZISTA 600 mg zweimal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich bei ART-vorbehandelten Patienten

Die Nachweise für die Wirksamkeit von PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich) bei ART-vorbehandelten Patienten basieren auf der 96-Wochen-Analyse der Phase-III-Studie TITAN mit ART-vorbehandelten Lopinavir-naïven Patienten, auf der 48-Wochen-Analyse der Phase-III-Studie ODIN mit ART-vorbehandelten Patienten ohne DRV-RAMs und auf den Analysen der 96-Wochen-Daten aus den Phase-IIb-Studien POWER 1 und 2 bei ART-vorbehandelten Patienten mit einem hohen Grad an PI-Resistenz.

TITAN ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie, in der PREZISTA, zusammen mit Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich) mit Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg zweimal täglich), bei ART-vorbehandelten Lopinavir-naïven HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten verglichen wird. Beide Studienarme erhielten eine optimierte Basistherapie (OBR), bestehend aus mindestens 2 antiretroviralen Substanzen (NRTIs mit oder ohne NNRTIs).

Die Tabelle 6 zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen-Analyse der TITAN-Studie.

In Woche 48 wurde Nicht-Unterlegenheit bezüglich virologischen Ansprechens der PREZISTA/Ritonavir-Behandlung, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 400 und < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, ITT- und OP, nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden bei der Analyse der Daten der TITAN-Studie nach 96 Wochen Behandlung bestätigt, wobei 60,4 % der Patienten im PREZISTA/Ritonavir-Arm HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 96 aufwiesen, verglichen mit 55,2 % im Lopinavir/Ritonavir-Arm [Differenz: 5,2 %, 95 % Konfidenzintervall (-2,8; 13,1)].

ODIN ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten Pa-

tienten mit HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z.B. V111I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden.

Die Wirksamkeitsanalyse basiert auf einer Behandlung über 48 Wochen (siehe Tabelle 7). Beide Arme wendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von ≥ 2 NRTIs an.

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12 %).

PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich sollte bei ART-vorbehandelten Patienten mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs) oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4+-Zellzahl von < 100 × 10⁶ Zellen/l nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es stehen für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

POWER 1 und POWER 2 sind randomisierte, kontrollierte Studien, in denen PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich) mit einer Kontrollgruppe verglichen wird, die ein vom Prüfer gewähltes PI(s)-Regime erhält; bei den HIV-1-infizierten Patienten war zuvor ein Therapieversagen unter mehr als einer PI-haltigen Therapie aufgetreten. In beiden Studien wurde ein OBR bestehend aus mindestens 2 NRTIs mit oder ohne Enfuvirtid (ENF) angewendet.

Tabelle 6

TITAN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 298	Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich + OBR N = 297	Behandlungs- unterschied (95 % Konfidenz- intervall der Differenz)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^a	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) ^b
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (× 10 ⁶ /l) ^c	88	81	

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

^b Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

^c NC = F

Tabelle 7

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungs- unterschied (95 % Konfidenz- intervall der Differenz)
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Baseline HIV-1 RNA (Kopien/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)
Baseline CD4+ Zellzahl (× 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-Stamm			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Andere ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (× 10 ⁶ /l) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

^b Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

^c Stamm A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, und CRF06_CPX

^d Differenz der Mittelwerte

^e „Last Observation Carried Forward“-Bewertung

Tabelle 8

Kombinierte Daten aus POWER 1 und POWER 2						
	Woche 48			Woche 96		
Behandlungserfolg	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich n = 131	Kontrolle n = 124	Behandlungs- unterschied	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich n = 131	Kontrolle n = 124	Behandlungs- unterschied
HIV RNA < 50 Kopien/ml ^a	45,0 % (59)	11,3 % (14)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %)°	38,9 % (51)	8,9 % (11)	30,1 % (20,1; 40,0)°
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (× 10 ⁶ /l) ^b	103	17	86 (57; 114)°	133	15	118 (83,9; 153,4)°

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus^b „Last Observation Carried Forward“-Bewertung^c 95 % Konfidenzintervall.

Die Tabelle 8 zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen- und 96-Wochen-Auswertungen der gepoolten POWER-1- und POWER-2-Studien.

Eine Auswertung der Behandlungsdaten der POWER-Studien bis zur 96. Woche zeigte anhaltende antivirale Effektivität und immunologische Vorteile.

Von den 59 Patienten, die in der 48. Woche mit kompletter Virussuppression (< 50 Kopien/ml) ansprachen, blieben 47 Patienten (80 % der Responder in Woche 48) auch in der 96. Woche Responder.

Baseline-Genotyp/Phänotyp und virologischer Behandlungserfolg

Baseline-Genotyp und Darunavir-FC (Veränderung der Empfindlichkeit relativ zur Referenz) sind prädiktive Faktoren für den virologischen Behandlungserfolg.

Siehe Tabelle 9

Kinder und Jugendliche

Ergebnisse aus klinischen Prüfungen bei ART-naïven pädiatrischen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren siehe Fachinformation von PREZISTA 400 mg und 800 mg Tabletten und PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten von 6 bis < 18 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht

DELPHI ist eine offene Phase-II-Studie in der die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 80 ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten PREZISTA/Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht). Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 log₁₀ versus Baseline definiert.

In der Studie wurde Patienten, bei denen das Risiko eines Abbruchs der Therapie wegen einer Intoleranz gegenüber der Ritonavir-Lösung (z.B. Widerwille gegen den Geschmack) bestand, erlaubt, zu den Kapseln zu wechseln. Von den 44 Patienten, die die Ritonavir-Lösung einnahmen, haben 27 zu den 100 mg Kapseln gewechselt und die gewichtsbasierte Ritonavirdosis ohne Änderungen der beobachteten Sicherheitsaspekte überschritten.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 19

Ausgewertet nach dem TLOVR-Algorithmus (nicht virologisches Versagen wurde zensiert) kam es bei 24 (30,0 %) der Patienten zu einem virologischen Versagen, wovon 17 (21,3 %) Patienten einen Verlust des virologischen Ansprechens (sog. rebound) und 7 (8,8 %) Patienten ein Nichtansprechen (Non-Response) hatten.

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten von 3 bis < 6 Jahren

In der offenen Phase-II-Studie **ARIEL** wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA/Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen bei 21 ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 3 bis < 6 Jahren und 10 kg bis < 20 kg Körpergewicht evaluiert. Die Patienten erhielten ein gewichtsbasiertes zweimal tägliches Behandlungsregime. Patienten mit 10 kg bis < 15 kg Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 25/3 mg/kg zweimal täglich und Patienten mit 15 kg bis < 20 kg Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 375/50 mg zweimal täglich. In Woche 48 wurde das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem bestätigten HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma bei 16 pädiatrischen Patienten mit

Tabelle 9

Anteil (%) der Patienten mit einem Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24) auf PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich) nach Baseline-Genotyp^a und Baseline-Darunavir-FC und Anwendung von Enfuvirtid (ENF): „As treated“-Analyse der POWER- und DUET-Studien.

	Anzahl der Baseline-Mutationen ^a				Baseline DRV-FC ^b			
Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24 %, n/N)	Alle Bereiche	0–2	3	≥ 4	Alle Bereiche	≤ 10	10–40	> 40
Alle Patienten	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
Patienten ohne oder mit erneuter Anwendung von 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
Patienten mit erstmaliger Anwendung von 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 Anzahl der Mutationen aus der Liste der Mutationen, die in Zusammenhang mit einer verminderten Ansprechrate auf PREZISTA/Ritonavir stehen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V oder L89V)

^b Veränderung der Empfindlichkeit als EC₅₀

^c „Patienten ohne oder mit erneuter Anwendung von ENF“ sind Patienten, die ENF nicht angewendet oder ENF nicht zum ersten Mal angewendet haben

^d „Patienten mit erstmaliger Anwendung von ENF“ sind Patienten, die ENF zum ersten Mal angewendet haben

Tabelle 10

DELPHI	
Behandlungserfolg in Woche 48	PREZISTA/Ritonavir N = 80
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^a	47,5 % (38)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline ^b	147

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

^b Non-completer wird als „Versager“ gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt.

Tabelle 11

ARIEL		
Behandlungserfolg in Woche 48	PREZISTA/Ritonavir	
	10 kg bis < 15 kg N = 5	15 kg bis < 20 kg N = 16
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^a	80,0 % (4)	81,3 % (13)
CD4+ Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline ^b	4	4
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline ^b	16	241

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

^b NC=F

einem Körpergewicht von 15 kg bis < 20 kg und bei 5 Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 15 kg, die PREZISTA/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten, evaluiert (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht).

Siehe Tabelle 11

Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht unter 15 kg liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit vor, und es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Schwangerschaft und postpartale Phase

In einer klinischen Studie mit 34 Schwangeren (17 in jedem Arm) wurde während des zweiten und dritten Trimenons sowie in der postpartalen Phase die Einnahme von Darunavir/Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich oder 800/100 mg einmal täglich) in Kombination mit einem Basisregime untersucht. Das virologische Ansprechen wurde während der Studiendauer in beiden Armen erfasst. Bei den Kindern der 29 Studienteilnehmerinnen, die bis zur Geburt die antiretrovirale Therapie fortführten, traten keine Mutter-Kind-Transmissionen auf. Es wurden keine neuen klinisch relevanten Sicherheitsaspekte im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gefunden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Darunavir mit gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wurden an gesunden erwachsenen Freiwilligen sowie an HIV-infizierten Patienten untersucht. Die Darunavir-Exposition war bei den HIV-infizierten Patienten höher als bei den gesunden Studienteilnehmern. Die höhere Darunavir-Exposition bei HIV-infizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern erklärt sich möglicherweise durch die höheren Konzentrationen von α_1 -saurem Glykoprotein (AAG) bei HIV-Infizierten, welche zu einer

stärkeren Anbindung von Darunavir an Plasma-AAG und somit zu höheren Plasmakonzentrationen führen.

Darunavir wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. Ritonavir hemmt CYP3A, was zu einem beträchtlichen Anstieg der Darunavir-Plasmakonzentration führt.

Resorption

Darunavir wurde bei oraler Anwendung rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von Darunavir wird in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir im Allgemeinen innerhalb von 2,5–4,0 Stunden erreicht.

Die absolute orale Bioverfügbarkeit bei alleiniger Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Darunavir betrug ca. 37 % und stieg durch die Gabe von 100 mg Ritonavir zweimal täglich auf 82 % an. Die allgemeine pharmakokinetische Verstärkungswirkung von Ritonavir zeigte sich in einer ca. 14-fachen Zunahme der systemischen Darunavir-Exposition bei oraler Gabe einer 600-mg-Einzeldosis Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Einnahme ohne Nahrung liegt die relative Bioverfügbarkeit von Darunavir in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir um 30 % niedriger als bei Einnahme mit Nahrung. Deshalb sollten PREZISTA-Tabletten zusammen mit Ritonavir und mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die Darunavir-Verfügbarkeit.

Verteilung

Darunavir wird zu ca. 95 % an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das α_1 -saure Glykoprotein im Plasma.

Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen von Darunavir bei alleiniger Gabe $88,1 \pm 59,0$ l (Mittelwert \pm SD); zusammen mit 100 mg Ritonavir 2x täglich stieg der Wert auf $131 \pm 49,9$ l (Mittelwert \pm SD) an.

Biotransformation

In-vitro-Versuche mit Mikrosomen der menschlichen Leber (human liver microsomes, HLMS) deuten auf eine primär oxidative Metabolisierung von Darunavir hin. Darunavir wird in hohem Maße über das CYP-System der Leber metabolisiert, und zwar fast ausschließlich durch das Isozym CYP3A4. Eine an gesunden Freiwilligen durchgeführte Studie mit ¹⁴C-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten allesamt eine Aktivität, die um mindestens das Zehnfache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

Elimination

Nach einer Dosis von 400/100 mg ¹⁴C-Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5 % und im Urin ca. 13,9 % der angewendeten ¹⁴C-Darunavir-Dosis nachweisbar. Unverändertes Darunavir machte ca. 41,2 % bzw. 7,7 % der angewendeten Dosis im Stuhl bzw. im Urin aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Darunavir betrug in Kombination mit Ritonavir ca. 15 Stunden.

Die intravenöse Clearance betrug 32,8 l/h für Darunavir allein (150 mg) und 5,9 l/h in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir zweimal täglich eingenommen bei 74 therapieerfahrenen pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht zeigte, dass die angewendeten gewichtsbasierten Dosen von PREZISTA/Ritonavir zu einer systemischen Verfügbarkeit von Darunavir führte, die vergleichbar der bei Erwachsenen war, die PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir zweimal täglich eingenommen bei 14 therapieerfahrenen pädiatrischen Patienten von 3 bis < 6 Jahren und mit mindestens 15 kg bis < 20 kg Körpergewicht zeigte, dass die verabreichten gewichtsbasierten Dosen zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, führte (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir einmal täglich eingenommen bei 12 ART-naïven pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht zeigte, dass PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, führte. Daher kann dieselbe einmal tägliche Dosierung bei therapieerfahrenen Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/

ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir einmal täglich eingenommen bei 10 therapieerfahrenen pädiatrischen Patienten von 3 bis < 6 Jahren und mindestens 14 kg bis zu < 20 kg Körpergewicht zeigte, dass die gewichtsbasierten Dosen zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, führte (siehe Abschnitt 4.2). Zusätzlich wurde durch pharmakokinetische Modellierung und Simulation der systemischen Verfügbarkeit von Darunavir bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren die in den Studien beobachtete systemische Verfügbarkeit von Darunavir bestätigt. Dies erlaubte die Ermittlung eines gewichtsbasierten einmal täglichen Dosierungsschemas von PREZISTA/Ritonavir für pädiatrische Patienten mit mindestens 15 kg Körpergewicht, die ART-naïv sind oder für behandlungserfahrene pädiatrische Patienten, die keine DRV-RAMs* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen (siehe Abschnitt 4.2).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

Ältere Patienten

Eine populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Darunavir in dem Altersbereich (18 bis 75 Jahre), der bei HIV-Patienten untersucht wurde (n = 12, Alter ≥ 65) (siehe Abschnitt 4.4). Es lagen jedoch nur begrenzte Daten für Patienten über 65 Jahre vor.

Geschlecht

Die populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik ergab bei HIV-infizierten Frauen eine geringfügig höhere Darunavir-Exposition (16,8 %) als bei Männern. Dieser Unterschied ist nicht klinisch relevant.

Nierenfunktionsstörung

Aus einer Stoffbilanz-Studie mit ^{14}C -Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7 % der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zur Anwendung von Darunavir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Untersuchungen vor; die populationspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min, n = 20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Darunavir wird primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n = 8)

Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55 % (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100 % (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft und postpartale Phase

Die Darunavir- und Ritonavir-Gesamtexposition war nach der Einnahme von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich und Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes im Allgemeinen niedriger während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase. Allerdings waren für das ungebundene (d.h. aktive) Darunavir die pharmakokinetischen Parameter während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase weniger reduziert, da die ungebundene Fraktion des Darunavirs während der Schwangerschaft im Vergleich zur postpartalen Phase erhöht ist.

Siehe Tabelle 12 und 13

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{\max} , $\text{AUC}_{12\text{h}}$ bzw. C_{\min} um 28 %, 24 % bzw. 17 % niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{\max} , $\text{AUC}_{12\text{h}}$ bzw. C_{\min} um 19 % und 17 % niedriger bzw. 2 % höher im Vergleich zur postpartalen Phase.

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{\max} , $\text{AUC}_{12\text{h}}$ bzw. C_{\min} um 34 %, 34 % bzw. 32 % niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{\max} , $\text{AUC}_{12\text{h}}$ bzw. C_{\min} um 31 %, 35 % bzw. 50 % niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien wurden mit Darunavir an Mäusen, Ratten und Hunden und mit der Kombination Darunavir/Ritonavir an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Dosierungen in diesen Studien führten zu ähnlichen Expositionen wie die in der humantherapeutischen Anwendung.

Studien nach wiederholter Gabe von Darunavir mit Mäusen, Ratten und Hunden zeigten nur eine moderate Toxizität. Die betroffenen Zielorgane bei Nagern waren das blutbildende System, das Blutgerinnungssystem, die Leber und die Schilddrüse. Eine variable, aber begrenzte Abnahme der Erythrozyten-Parameter wurde zusammen mit einem Anstieg der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beobachtet.

Veränderungen an der Leber (Leberhypertrophie, Vakuolenbildung, erhöhte Leberenzym-Werte) und an der Schilddrüse (Follikelhypertrophie) wurden beobachtet. Bei Ratten führte die Kombination von Darunavir mit Ritonavir im Vergleich zu alleiniger Anwendung von Darunavir zu einem geringfügigen Anstieg des Effektes auf die Erythrozyten-Parameter, die Leber und die Schilddrüse und zu einer erhöhten Inzidenz von

Tabelle 12

Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase			
Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert \pm SD)	2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 11) ^a	3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 11)	Postpartale Phase (6–12 Wochen) (n = 11)
C_{\max} , ng/ml	4.601 \pm 1.125	5.111 \pm 1.517	6.499 \pm 2.411
$\text{AUC}_{12\text{h}}$, ng \cdot h/ml	38.950 \pm 10.010	43.700 \pm 16.400	55.300 \pm 27.020
C_{\min} , ng/ml ^b	1.980 \pm 839,9	2.498 \pm 1.193	2.711 \pm 2.268

^a n = 10 für $\text{AUC}_{12\text{h}}$

^b außer C_{\min} -Werte unterhalb LLOQ, n = 10 für Referenz

Tabelle 13

Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase			
Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert \pm SD)	2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 16)	3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 14)	Postpartale Phase (6–12 Wochen) (n = 15)
C_{\max} , ng/ml	4.988 \pm 1.551	5.138 \pm 1.243	7.445 \pm 1.674
$\text{AUC}_{12\text{h}}$, ng \cdot h/ml	61.303 \pm 16.232	60.439 \pm 14.052	94.529 \pm 28.572
C_{\min} , ng/ml ^a	1.193 \pm 509	1.098 \pm 609	1.572 \pm 1.108

^a n = 12 für die postpartale Phase, n = 15 für das zweite Trimenon und n = 14 für das dritte Trimenon

Inseldrüsenerkrankung des Pankreas (nur bei männlichen Ratten). Beim Hund wurden bei Dosierungen, die der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosierung entsprachen, keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert und keine schwerwiegenden Toxizitäten beobachtet.

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie waren die Anzahl der Corpora lutea und Implantationen bei maternaler Toxizität vermindert. Ansonsten ergaben sich keine Auswirkungen auf Paarungsverhalten und Fertilität bei Darunavir-Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag und Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs (AUC–0,5-fach) bei der klinisch empfohlenen Dosierung. Bis zu den selben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in Kombination mit Ritonavir bei Mäusen eine Teratogenität. Die Expositionen lagen jeweils unterhalb des humantherapeutischen Bereichs bei der empfohlenen klinischen Dosierung. In einer Untersuchung zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten führte Darunavir sowohl mit als auch ohne Ritonavir zu einer vorübergehenden Abnahme des Zuwachses an Körpergewicht bei den Nachkommen vor der Entwöhnung, und es kam zu einem verspäteten Öffnen der Augen und Ohren. In Kombination mit Ritonavir verursachte Darunavir eine Abnahme der Zahl an Jungtieren, die den Schreckreflex an Tag 15 der Laktation zeigten und zu einer verminderten Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte ausgelöst über die Aufnahme der aktiven Substanz über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.–26. Lebenstag erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebenstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebenstagen war die Exposition vergleichbar mit der in adulten Ratten. Die erhöhte Exposition beruhte wahrscheinlich, zumindestens teilweise, auf der Unausgereiftheit der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme bei juvenilen Ratten. Es wurde keine behandlungsbedingte Mortalität bei juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebenstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.–50. Lebenstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulten Ratten.

Wegen Unsicherheiten bezüglich des Entwicklungsgrades der Blut-Hirn-Schranke und der Leberenzyme beim Menschen, ist PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren anzuwenden.

Das kanzerogene Potential von Darunavir wurde durch Verabreichung an Mäusen und Ratten über eine Magensonde über bis zu 104 Wochen untersucht. Mäusen wurden tägliche Dosen von 150, 450 und 1.000 mg/kg verabreicht und Ratten wurden Dosen

von 50, 150 und 500 mg/kg verabreicht. Es wurden bei Männchen und Weibchen bei der Spezies dosisabhängige Steigerungen der Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome beobachtet. Bei männlichen Ratten wurden follikuläre Zelladenome der Schilddrüse beobachtet. Die Verabreichung von Darunavir führte nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Inzidenz von jeglichen anderen benignen oder malignen Neoplasien bei Mäusen oder Ratten. Die beobachteten Leberzell- und Schilddrüsentumoren bei Nagern werden für den Menschen als bedingt relevant betrachtet. Die wiederholte Verabreichung von Darunavir an Ratten verursachte eine Induktion mikrosomaler Leberenzyme und eine gesteigerte Elimination von Schilddrüsenhormonen, was Ratten, nicht jedoch den Menschen für Schilddrüsenneoplasien prädisponiert. Bei den höchsten der untersuchten Dosierungen lag die systemische Exposition (basierend auf der AUC) von Darunavir zwischen dem 0,4- und 0,7-Fachen (Maus) und dem 0,7- und 1-Fachen (Ratte), verglichen mit denen, die bei den empfohlenen therapeutischen Dosen bei Menschen beobachtet wurden.

Nach 2-jähriger Anwendung von Darunavir bei Expositionen, die im Rahmen oder unter der humanen Exposition lagen, wurden Veränderungen der Nieren bei Mäusen (Nephrose) und Ratten (chronisch progressive Nephropathie) beobachtet.

Darunavir war bei einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Prüfungen, einschließlich der bakteriellen Rückmutation (Ames), der chromosomalen Aberration bei humanen Lymphozyten und bei dem *in vivo* Mikronukleus-Test an Mäusen weder mutagen noch genotoxisch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug
Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige, weiße 160-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu je 240 Tabletten mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).
Packungsgröße: 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Februar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt