

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Darunavir (als Ethanolat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 0,834 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hell orangefarbene, ovale, 19,1 mm große Tablette mit Prägung „400MG“ 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 zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

PREZISTA 400 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:

- antiretroviral nicht vorbehandelt (ART-naïv) sind (siehe Abschnitt 4.2).
- ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir-Resistenz-assoziierte 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. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).

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 abubrechen.

Das Interaktionsprofil von Darunavir hängt davon ab, ob Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker verwendet wird. Daher können für Darunavir unterschiedliche Kontraindikationen und Empfehlungen zur Begleitmedikation vorliegen, je nachdem, ob der Wirkstoff mit Ritonavir

oder Cobicistat geboostert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Dosierung

PREZISTA ist stets oral zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden. Vor Aufnahme einer Therapie mit PREZISTA ist daher entsprechend entweder die Fachinformation von Cobicistat oder die von Ritonavir zu beachten. Cobicistat ist nicht für das zweimal tägliche Therapieregime oder die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen indiziert.

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).

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosierung ist 800 mg einmal täglich mit Cobicistat 150 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg einmal täglich mit dem Essen.

PREZISTA 400 mg kann angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen.

ART-vorbehandelte erwachsene Patienten

Die empfohlene Dosierung ist wie folgt:

- Für ART-vorbehandelte Patienten ohne Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz-assoziiert sind (DRV-RAMs)* mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l (siehe Abschnitt 4.1) kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Cobicistat 150 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen angewendet werden. PREZISTA 400 mg kann angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen.
- Für jeden anderen ART-vorbehandelten Patienten oder wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, beträgt die empfohlene Dosierung 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit Essen (siehe Fachinformation von PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 75 mg, 150 mg, 300 mg oder 600 mg Tabletten).

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

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht)

Die empfohlene Dosierung ist 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich mit dem Essen. Die Dosis von Cobicistat, die mit PREZISTA bei Kindern unter 18 Jahren angewendet werden soll, ist nicht untersucht worden.

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht)

Die Dosis von Cobicistat, die mit PREZISTA bei Kindern unter 18 Jahren angewendet werden soll, ist nicht untersucht worden.

Die empfohlene Dosierung ist wie folgt:

- Für ART-vorbehandelte Patienten ohne DRV-RAMs* und mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l (siehe Abschnitt 4.1) kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen angewendet werden. PREZISTA 400 mg Tabletten können angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen.
- Für jeden anderen ART-vorbehandelten Patienten oder wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, wird die empfohlene Dosierung in der Fachinformation von PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen, 75 mg, 150 mg, 300 mg oder 600 mg Tabletten beschrieben.

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

Hinweis bei ausgelassenen Dosen

Falls eine einmaltägliche eingenommene Dosis PREZISTA und/oder Cobicistat oder Ritonavir vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir zusammen mit dem Essen so bald wie möglich einzunehmen. Wenn dies später als 12 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 Halbwertszeit von Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat oder Ritonavir und dem empfohlenen Dosierungsintervall von ca. 24 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 von Darunavir/Ritonavir nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei dialysepflichtigen Patienten wurde Cobicistat nicht untersucht, da-

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

her kann für die Anwendung von Darunavir/Cobicistat bei diesen Patienten keine Empfehlung gegeben werden.

Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann zu einer mäßigen Erhöhung des Serum-Kreatinins sowie einer mäßigen Verminderung der Kreatinin-Clearance führen. Daher kann die Verwendung der Kreatinin-Clearance zur Beurteilung der renal Eliminationsrate falsche Ergebnisse liefern. Eine Behandlung mit Cobicistat als pharmakokinetischen Verstärker von Darunavir darf folglich bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, sofern für eine gleichzeitig angewendete Substanz eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist: z. B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxilfumarat oder Adefovirdipivoxil.

Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Kinder und Jugendliche

PREZISTA soll bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

ART-naïve pädiatrische Patienten (unter 3 Jahren oder weniger als 15 kg Körpergewicht)

In dieser Population können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht)

Die Darunavir-Verfügbarkeit bei therapienaïven Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die PREZISTA/Ritonavir 800 mg/100 mg einmal täglich erhielten, wurde ermittelt und lag innerhalb des therapeutischen Bereichs, der bei Erwachsenen erreicht wurde, die PREZISTA/Ritonavir 800 mg/100 mg einmal täglich erhielten. Da PREZISTA/Ritonavir 800 mg/100 mg einmal täglich auch für therapielerfahrene 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 800 mg einmal täglich für therapielerfahrene Kinder von 3 bis 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht.

In dieser Patientenpopulation wurde die Dosis von Darunavir zusammen mit Cobicistat nicht ermittelt.

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

Zu Dosierungsempfehlungen für Kinder siehe Fachinformation von PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg Tabletten und 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

PREZISTA 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. PREZISTA soll aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht bei Kindern unter 3 Jahren angewendet werden.

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 Cobicistat oder 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.

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

Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist wegen der erwarteten Verminderung der Plasmakonzentrationen von Darunavir, Ritonavir und Cobicistat sowie eines möglichen Verlusts der Wirksamkeit kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Zutreffend für Darunavir, das entweder mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird:

- Das Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).
- Die starken CYP3A-Induktoren Rifampicin und pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Es wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung die Plasmakonzentrationen von Darunavir, Ritonavir und Cobicistat vermindert, was zum Verlust der Wirksamkeit und möglicher Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Zutreffend für Darunavir, das mit Cobicistat geboostert, aber nicht mit Ritonavir geboostert wird:

- Darunavir, das mit Cobicistat geboostert wird, ist empfindlicher gegenüber einer CYP3A-Induktion, als Darunavir, das mit Ritonavir geboostert wird. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren ist kontraindiziert, da diese die Exposition gegenüber Cobicistat und Darunavir reduzieren könnten, was zum Verlust der Wirksamkeit führen würde. Starke CYP3A-Induktoren schließen z. B. Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin ein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Darunavir, das entweder mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird, hemmt die Elimination von Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist, was zu einer erhöhten Exposition gegenüber dem gleichzeitig angewendeten Wirkstoff führt. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen, kontraindiziert (zutreffend für Darunavir, das entweder mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird). 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 ist stets oral zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Vor Aufnahme einer Therapie mit PREZISTA ist daher entweder die Fachinformation von Cobicistat oder die von Ritonavir zu beachten.

Eine höhere Dosis Ritonavir als die in Abschnitt 4.2 empfohlene zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf die Darunavir-Konzentration. Es wird nicht empfohlen, die Dosis von Cobicistat oder Ritonavir zu verändern.

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 -saureres 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 anderen Therapien erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere Hautreaktionen

Während des klinischen Entwicklungsprogramms mit Darunavir/Ritonavir (N = 3.063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4 % der Patienten berichtet. DRESS (Arzneimittlexanthem 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 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/Ritonavir plus Raltegravir enthielten, häufiger auf als bei Patienten, die PREZISTA/Ritonavir 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 Hepa-

titis) unter PREZISTA berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms mit Darunavir/Ritonavir (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 in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem 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 Behandlung mit PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir.

Wenn es bei Patienten, die PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem 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, Hepatomegalie), 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 für Darunavir/Ritonavir 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). Bei dialysepflichtigen Patienten wurde Cobicistat nicht untersucht, daher kann für die Anwendung von Darunavir/Cobicistat bei diesen Patienten keine Empfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat die geschätzte Kreatinin-Clearance durch

Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dies muss berücksichtigt werden, wenn Darunavir mit Cobicistat bei Patienten angewendet wird, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um die Dosis von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 und Fachinformation von Cobicistat).

Es liegen derzeit nur unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Cobicistat im Vergleich zu Therapieregimen, die Tenofoviridisoproxilfumarat ohne Cobicistat enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.

Bluter

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit Pls behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatoeme 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 Lebensalter 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 Blutglucosewerte im nüchternen Zustand sollte in Erwägung gezogen werden. Störungen des Fettstoffwechsels soll-

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

ten 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

Pharmakokinetischer Verstärker und Begleitmedikation

Darunavir besitzt unterschiedliche Interaktionsprofile, abhängig davon, ob der Wirkstoff mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird:

- Darunavir, das mit Cobicistat geboostert wird, ist empfindlicher gegenüber einer CYP3A-Induktion: daher ist eine gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Cobicistat und starken CYP3A-Induktoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3); eine gleichzeitige Anwendung mit schwachen bis mäßigen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir und Darunavir/Cobicistat mit Lopinavir/Ritonavir, Rifampicin und pflanzlichen Produkten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Im Gegensatz zu Ritonavir besitzt Cobicistat keine induzierenden Effekte auf Enzyme oder Transportproteine (siehe Abschnitt 4.5). Wenn der pharmakokinetische Verstärker von Ritonavir zu Cobicis-

tat gewechselt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Darunavir/Cobicistat Vorsicht geboten, besonders wenn während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischen Verstärker Dosierungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln titriert oder eingestellt wurden. In diesen Fällen kann eine Dosisreduktion des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels notwendig sein.

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 Dosierung von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Siehe Fachinformation von PREZISTA 75 mg, 150 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).

PREZISTA-Tabletten enthalten Gelborange S (E110), welches allergieähnliche Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Interaktionsprofil von Darunavir kann unterschiedlich sein, abhängig davon, ob Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker angewendet wird. Die Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von Darunavir und anderen Arzneimitteln können daher verschieden sein, abhängig davon, ob Darunavir mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4); weiterhin ist zu Beginn der Behandlung Vorsicht geboten, wenn der pharmakokinetische Verstärker von Ritonavir zu Cobicistat gewechselt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Darunavir-Exposition beeinflussen (Ritonavir als pharmakokinetischer Verstärker)

Darunavir und Ritonavir werden durch CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, ist zu erwarten, dass sie die Clearance von Darunavir und Ritonavir erhöhen könnten; dies führt zu verminderten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe und folglich auch von Darunavir, was zum Verlust der Wirksamkeit und möglicherweise zur Resistenzentwicklung führt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). CYP3A-Induktoren, die kontraindiziert sind, schließen Rifampicin, Johanniskraut und Lopinavir ein.

Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und Ritonavir mit anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann die Clearance von Darunavir und Ritonavir vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir führen kann. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen und Vorsicht ist geboten; diese Wechselwirkungen sind in der nachfolgenden Wechselwirkungstabelle beschrieben (z. B. Indinavir, systemi-

sche Azole wie Ketokonazol und Clotrimazol).

Arzneimittel, die die Darunavir-Exposition beeinflussen (Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker)

Darunavir und Cobicistat werden durch CYP3A metabolisiert und daher kann die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren zu einer subtherapeutischen Plasmaexposition von Darunavir führen. Darunavir, das mit Cobicistat geboostert wird, ist empfindlicher gegenüber einer CYP3A-Induktion als Ritonavir-geboostertes Darunavir: die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Cobicistat mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind (z. B. Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Cobicistat mit schwachen oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Boceprevir, Telaprevir, Fluticason und Bosen-tan) wird nicht empfohlen (siehe Wechselwirkungstabelle unten).

Es gelten die gleichen Empfehlungen für die Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren, unabhängig davon, ob Darunavir mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird (siehe vorherigen Abschnitt).

Arzneimittel, die durch Ritonavir-geboostertes Darunavir beeinflusst werden könnten

Darunavir und Ritonavir sind Inhibitoren von CYP3A, CYP2D6 und P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/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.

Darunavir 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. Cobicistat 150 mg mit Darunavir 800 mg einmal täglich erhöht die pharmakokinetischen Parameter von Darunavir in einer vergleichbaren Weise wie Ritonavir (siehe Abschnitt 5.2). Deshalb darf Darunavir nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker angewendet werden (siehe Abschnitt 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 Darunavir/Ritonavir einen Anstieg der CYP2C9- und CYP2C19-Aktivität und eine Hemmung der CYP2D6-Aktivität, die dem niedrig dosierten

Ritonavir zugeschrieben werden kann. Die gleichzeitige Anwendung 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.

Ritonavir hemmt die Transporter P-Glykoprotein, OATP1B1 und OATP1B3, und eine gleichzeitige Anwendung mit Substraten dieser Transporter kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Substanzen führen (z. B. Dabigatranetexilat, Digoxin, Statine und Bosentan; siehe Wechselwirkungstabelle unten).

Arzneimittel, die durch Cobicistat-geboostertes Darunavir beeinflusst werden könnten

In Bezug auf die Substrate von CYP3A4, CYP2D6, P-Glykoprotein, OATP1B1 und OATP1B3 stimmen die Empfehlungen für Darunavir geboostert mit Ritonavir und Darunavir geboostert mit Cobicistat überein (siehe Kontraindikationen und oben gegebene Empfehlungen). Cobicistat 150 mg mit Darunavir 800 mg einmal täglich erhöht die pharmakokinetischen Parameter von Darunavir in einer vergleichbaren Weise wie Ritonavir (siehe Abschnitt 5.2).

Im Gegensatz zu Ritonavir, induziert Cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1 nicht. Für weitere Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Wechselwirkungstabelle

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Das Interaktionsprofil von Darunavir ist abhängig davon, ob Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker angewendet wird. Die Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von Darunavir mit anderen Arzneimitteln können daher verschieden sein, abhängig davon, ob die Substanz mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird. Keine der in der Tabelle aufgeführten Studien wurde mit Cobicistat-geboostertem Darunavir durchgeführt. Soweit nicht anders angegeben, gelten die gleichen Empfehlungen. Für weitere Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Wechselwirkungen zwischen Darunavir/Ritonavir und antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle 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.

In der nachfolgenden Tabelle ist der pharmakokinetische Verstärker angegeben, wenn die Empfehlungen unterschiedlich sind. Wenn die Empfehlungen für PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir oder Cobicistat identisch sind, wird der Ausdruck „geboostertes/geboostertem PREZISTA“ verwendet.

Siehe Tabelle 1

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 Cobicistat oder 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 Cobicistat oder 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 Cobicistat oder 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

Tabelle 1

| 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 geboostertem PREZISTA und Dolutegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich. |

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|---|--|---|
| HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL | | |
| Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren | | |
| 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. PREZISTA zusammen mit Cobicistat sollte nicht gleichzeitig mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel, angewendet werden, das eine pharmakokinetische Verstärkung benötigt, da für diese Kombination keine Dosierungsempfehlungen vorliegen. 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. |
| 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 geboostertem PREZISTA mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| Nukleo(s)tidische 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} ↔ | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich. Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von geboostertem PREZISTA mit Essen eingenommen werden. |
| Tenofoviridisoproxilfumarat 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 geboostertem PREZISTA kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen. PREZISTA zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Dosiseinstellung von Tenofovir herangezogen wird. |
| 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 geboostertem PREZISTA zu erwarten. | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich. PREZISTA zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Dosiseinstellung von Emtricitabin oder Lamivudin herangezogen wird. |
| Nicht-Nukleo(s)tidische 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). Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|---|--|---|
| HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL | | |
| Nicht-Nukleo(s)t{idische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)} | | |
| 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. Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| 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. Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| 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 geboostertem PREZISTA mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| 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. PREZISTA zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5). |
| 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. PREZISTA zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5). |
| 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. PREZISTA zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5). |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|---|---|--|
| HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL | | |
| HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir[†] | | |
| Lopinavir/Ritonavir 400/100 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 % [‡] | Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40 % wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von geboostertem PREZISTA und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich | 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 | |
| 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 | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA sollte die Dosis von Maraviroc 150 mg zweimal täglich betragen. |
| ANÄSTHETIKUM | | |
| Alfentanil | Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch geboostertes PREZISTA inhibiert werden. | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA 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 | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit geboostertem PREZISTA ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen. |
| Amiodaron Bepidil Dronedaron systemisches Lidocain Chinidin Ranolazin | | Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepidil, Dronedaron, systemischem Lidocain, Chinidin oder Ranolazin mit geboostertem PREZISTA 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 wird empfohlen, bei mit geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. |
| ANTIKOAGULANTIEN | | |
| Apixaban Dabigatranetexilat Rivaroxaban | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antikoagulantien kann die Konzentrationen der Antikoagulantien erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und diesen Antikoagulantien wird nicht empfohlen. |
| Warfarin | Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA beeinflusst werden. | Im Falle einer Kombination von Warfarin mit geboostertem PREZISTA wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|---|--|---|
| ANTIKONVULSIVA | | |
| Phenobarbital Phenytoin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und seiner pharmakokinetischen Verstärker senken. (Induktion der CYP450-Enzyme) | PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden. Die Anwendung dieser Arzneimittel mit PREZISTA/Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| 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. Die Anwendung von Carbamazepin und PREZISTA zusammen mit Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| 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 geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein. |
| 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 | Im Gegensatz zu den Daten mit PREZISTA/Ritonavir kann PREZISTA/Cobicistat die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antidepressiva kann die Plasmakonzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) | |
| | | |
| | | |
| ANTIDIABETIKA | | |
| Metformin | Nicht untersucht. Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass PREZISTA zusammen mit Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition) | Es wird eine sorgfältige Patientenüberwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Cobicistat anwenden, empfohlen. (nicht zutreffend für PREZISTA zusammen mit Ritonavir) |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Voriconazol | Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme) Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein. (Inhibition der CYP450-Enzyme) | Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit geboostertem PREZISTA 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) | Bei Kombination mit geboostertem PREZISTA ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, so sollte die Tagesdosis von Ketoconazol nicht über 200 mg liegen. |
| Fluconazol Posaconazol | Nicht untersucht. Geboostertes PREZISTA kann die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöhen (P-gp-Inhibition) und Posaconazol oder Fluconazol können die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. |

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|---|---|---|
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Itraconazol | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Itraconazol und geboostertem PREZISTA können sich die Plasmakonzentrationen von Darunavir und Itraconazol erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Bei Kombination mit geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA können sich die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Clotrimazol erhöhen. 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 geboostertem PREZISTA kann die Exposition von Colchicin ansteigen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition) | Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit geboostertem PREZISTA notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin zusammen mit geboostertem PREZISTA kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| ANTIMALARIAMITTEL | | |
| Artemether/Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60 | Artemether AUC ↓ 16 % Artemether C _{min} ↔ Artemether C _{max} ↓ 18 % Dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % Dihydroartemisinin C _{min} ↔ Dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18 % Lumefantrin AUC ↑ 175 % Lumefantrin C _{min} ↑ 126 % Lumefantrin C _{max} ↑ 65 % Darunavir AUC ↔ Darunavir C _{min} ↓ 13 % Darunavir C _{max} ↔ | Geboostertes PREZISTA und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden. |
| TUBERKULOSTATIKA | | |
| Rifampicin Rifapentin | Nicht untersucht. Rifapentin und Rifampicin sind starke CYP3A-Induktoren und vermindern die Konzentrationen anderer Proteaseinhibitoren erheblich. Dies kann virologisches Versagen und Resistenzentwicklung zur Folge haben (CYP450-Enzyminduktion). Beim Versuch, der verminderten Exposition durch eine Erhöhung der Dosierung anderer Proteaseinhibitoren in Kombination mit Ritonavir zu begegnen, wurden mit Rifampicin sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet. | Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag | Rifabutin AUC ^{**} ↑ 55 % Rifabutin C _{min} ^{**} ↑ ND Rifabutin C _{max} ^{**} ↔ Darunavir AUC ↑ 53 % Darunavir C _{min} ↑ 68 % Darunavir C _{max} ↑ 39 % ^{**} Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangssarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit) Die Interaktionsstudie zeigte eine vergleichbare systemische Rifabutin-Verfügbarkeit bei einer Behandlung mit 300 mg einmal täglich allein und mit 150 mg einmal jeden zweiten Tag in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich), bei einem ca. 10-fachen Anstieg der Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten 25-O-Desacetyl-rifabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangssarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit) um das 1,6-fache erhöht, während die C _{max} vergleichbar blieb. Daten zum Vergleich mit einer 150 mg einmal täglichen Dosierung fehlen. (Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.) Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin (150 mg einmal jeden zweiten Tag) wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet. | Eine Reduktion der Rifabutindosis um 75 % der normalen Dosis von 300 mg/Tag (d.h. Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag) und ein verstärktes Monitoring hinsichtlich Rifabutin-bedingter Nebenwirkungen ist bei Patienten, die eine Kombination mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir erhalten, angezeigt. Im Falle von Sicherheitsbedenken, sollte eine weitere Verlängerung des Dosierungsintervalls von Rifabutin und/oder eine Überwachung der Rifabutin-Spiegel in Betracht gezogen werden. Offizielle Empfehlungen bezüglich einer angemessenen Behandlung von Tuberkulose bei HIV infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden. Basierend auf dem Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von PREZISTA/Ritonavir. Diese Dosisreduktion um 75 % ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen). Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit Cobicistat und Rifabutin wird nicht empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|--|--|---|
| ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL | | |
| Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin Everolimus | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von geboostertem PREZISTA mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen. Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. |
| THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER | | |
| Ticagrelor | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA kann zu einer erheblichen Erhöhung der Exposition von Ticagrelor führen. | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA 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 | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieses Antipsychotikums erhöht. (CYP3A-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen. |
| Perphenazin Risperidon Thioridazin Pimozid Sertindol | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein. Die gleichzeitige Anwendung von Pimozid oder Sertindol und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert. |
| BETABLOCKER | | |
| Carvedilol Metoprolol Timolol | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem 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 geboostertem PREZISTA ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA und diesen Glucocorticoiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt das Risiko systemischer corticosteroide 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. Beclo-methason), 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 geboostertem PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden. |

Fortsetzung auf Seite 12

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|--|--|---|
| CORTICOSTEROIDE | | |
| Prednison | Nicht untersucht. Geboostertes PREZISTA kann die Plasmakonzentrationen von Prednison erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und Prednison kann das Risiko für die Entwicklung von systemischen Corticosteroid-effekten, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Corticosteroiden wird eine klinische Überwachung empfohlen. |
| ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN | | |
| Bosentan | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und geboostertem Darunavir können die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht sein. Es wird erwartet, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder seiner pharmakokinetischen Verstärker vermindert. (CYP3A-Induktion) | Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen. |
| 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 geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA und Simeprevir wird nicht empfohlen. |
| PFLANZLICHE PRODUKTE | | |
| Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir oder seinen pharmakokinetischen Verstärkern vermindert. (CYP450-Induktion) | Geboostertes PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA 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. |

Fortsetzung auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|---|---|--|
| HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER | | |
| 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 geboostertem PREZISTA 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. |
| Rosuvastatin 10 mg einmal täglich | Rosuvastatin AUC ↑ 48 % Rosuvastatin C _{max} ↑ 144 % basierend auf publizierten Daten | Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und geboostertem PREZISTA 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} ↔ | Geboostertes PREZISTA kann 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 geboostertem PREZISTA. (CYP3A-Inhibition) | Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. |
| INHALATIVE BETA-AGONISTEN | | |
| Salmeterol | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen. | Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten 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 % Im Gegensatz dazu, kann PREZISTA/Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen (siehe Fachinformation von Cobicistat). | Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit geboostertem PREZISTA begonnen wird. Dennoch kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum eine Anpassung der 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 geboostertem PREZISTA dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiatoxizität 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 geboostertem PREZISTA sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden. |
| 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 geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung anderer PDE-5-Hemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und geboostertem PREZISTA sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und geboostertem PREZISTA 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. |

Fortsetzung Tabelle 1

| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
|--|--|---|
| PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER | | |
| Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem PREZISTA kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen. (CYP3A-Inhibition) | Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit geboostertem PREZISTA wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von geboostertem PREZISTA 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 geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. |
| PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN | | |
| Omeprazol 20 mg einmal täglich | #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔ | Geboostertes PREZISTA kann gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| SEDATIVA/HYPNOTIKA | | |
| Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem Midazolam (oral) Triazolam | Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit geboostertem PREZISTA 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. | Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. Wenn geboostertes PREZISTA 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. Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam oder oral eingenommenem Midazolam und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |

† 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.

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, Immunkonstitutionssyndrom, Thrombozytopenie, Osteonekrose, Diarrhö, Hepatitis und Pvrexie.

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.

Während der klinischen Phase-III-Studie GS-US-216-130 mit Darunavir/Cobicistat (N = 313 ART-naïve und ART-vorbehandel-

te Studienteilnehmer) trat bei 66,5 % der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung auf. Die mittlere Gesamtbehandlungsdauer der Studienteilnehmer betrug 58,4 Wochen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (28 %), Übelkeit (23 %) und Hautausschlag (16 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Diabetes mellitus, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit, Immunkonstitutionssyndrom, Hautausschlag und Erbrechen.

Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

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 2 auf Seite 15 und Tabelle 3 auf Seite 17.

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. In einer einarmigen Studie, die Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit 150 mg Cobicistat einmal täglich und anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht hat, brachen 2,2 % der Patienten die Behandlung wegen Hautausschlag ab.

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Raltegravir für ART-vorbehandelte Patienten trat – ungeachtet der Kausalität – Hautausschlag unter Therapieergänimen mit PREZISTA/Ritonavir + Raltegravir häufiger auf als unter PREZISTA/Ritonavir ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne PREZISTA/Ritonavir. Hautausschlag, der von den Prüfern 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 Körperteilen und im Gesicht, vermehrter intraabdominaler und viszeraler Fetteinlagerung, 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 Kombi-

nation 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 Cobicistat oder 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 ent-

Tabelle 2

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung mit Darunavir/Ritonavir

| MedDRA-Systemorganklasse 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, Lipoatrophie), 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 |

Fortsetzung auf Seite 16

Fortsetzung Tabelle 2

| 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, aphtöse 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, Gamma-glutamyltransferase erhöht |
| 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 |

sprechender 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-Polypeptide in virusinfizierten Zellen und 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 EC_{50} -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 EC_{50} -Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM.

Diese EC_{50} -Werte liegen weit unter dem Konzentrationsbereich von 87 μ M bis > 100 μ M 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.

Tabelle 3

Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat bei Erwachsenen

| MedDRA-System- organklasse Häufigkeitskategorie | Nebenwirkung |
|---|--|
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| häufig | (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit |
| gelegentlich | Immunrekonstitutionssyndrom |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| häufig | Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipodystrophie, Lipoatrophie)*, Anorexie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| häufig | anomale Träume |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| sehr häufig | Kopfschmerzen |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| sehr häufig | Diarrhö, Übelkeit |
| häufig | Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht |
| gelegentlich | akute Pankreatitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| häufig | Leberenzyme erhöht |
| gelegentlich | Hepatitis*, zytolytische Hepatitis* |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| sehr häufig | Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, juckender, generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis) |
| häufig | Angioödem, Pruritus, Urtikaria |
| selten | DRESS*, Stevens-Johnson-Syndrom* |
| nicht bekannt | Toxisch epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematische Pustulose* |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| häufig | Myalgie, Osteonekrose* |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | |
| gelegentlich | Gynäkomastie* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| häufig | Ermüdung (Fatigue) |
| gelegentlich | Asthenie |
| Untersuchungen | |
| häufig | Serumkreatinin erhöht |

* Diese Nebenwirkungen wurden nicht bei klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat berichtet, aber bei der Behandlung mit Darunavir/Ritonavir beobachtet, so dass sie auch mit Darunavir/Cobicistat erwartet werden können.

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 4 auf Seite 18 zeigt die Entstehung von HIV-1-Protease-Mutationen und den Verlust der Empfindlichkeit gegenüber Pls bei virologischen Versagern am Endpunkt der ARTEMIS-, ODIN- und TITAN-Studien.

Niedrige Resistenzraten des HIV-1-Virus wurden bei ART-naïven Patienten beobachtet, die zum ersten Mal mit Darunavir/Cobicistat einmal täglich in Kombination mit anderen ART behandelt werden und bei ART-vorbehandelten Patienten ohne Darunavir-RAMs, die Darunavir/Cobicistat in Kombination mit anderen ART erhalten haben. Die folgende Tabelle zeigt die Entstehung von

HIV-1-Protease-Mutationen und Resistenzen gegenüber HIV-Pls bei virologischen Versagern am Endpunkt der Studie GS-US-216-130.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 18

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. Bei den Fällen von virologischem Versagen in der GS-US-216-130-Studie wurden keine Kreuzresistenzen mit anderen HIV-Pls beobachtet.

Klinische Ergebnisse

Der Effekt der pharmakokinetischen Verstärkung von Cobicistat auf Darunavir wurde in einer Phase-I-Studie an gesunden Studienteilnehmern untersucht, die 800 mg Darunavir entweder mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir einmal täglich erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter im Steady-State von Darunavir waren für Cobicistat-geboostertes und Ritonavir-geboostertes Darunavir vergleichbar. Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Erwachsene Patienten
Wirksamkeit von Darunavir 800 mg einmal täglich zusammen mit 150 mg Cobicistat einmal täglich bei ART-naïven und ART-vorbehandelten Patienten

GS-US-216-130 ist eine einarmige, offene, Phase-III-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Darunavir mit Cobicistat bei 313 HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (295 ART-naïv und 18 ART-vorbehandelt) untersucht. Diese Patienten erhielten Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit Cobicistat 150 mg einmal täglich mit einem vom Prüf-arzt festgelegten Basisregime bestehend aus 2 aktiven NRTIs.

HIV-1-infizierte Patienten, die geeignet für die Studie waren, hatten einen Genotyp, der keine Darunavir-RAMs und eine Plasma-HIV-1-RNA ≥ 1.000 Kopien/ml zeigte. Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der Woche-48-Analyse der GS-US-216-130-Studie:

Siehe Tabelle 6 auf Seite 19

Wirksamkeit von PREZISTA 800 mg einmal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bei ART-naïven Patienten

Der Nachweis der Wirksamkeit von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich basiert auf den Analysen der 192-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie ARTEMIS bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, in der PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag (als zweimal tägliches Regime oder als einmal tägliches Regime gegeben) verglichen wur-

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

de. In beiden Armen wurde zusätzlich eine feste Kombination aus Tenofovir Disoproxil-fumarat 300 mg einmal täglich und Emtricitabin 200 mg einmal täglich angewendet.

Die Tabelle 7 auf Seite 19 zeigt die Daten zur Wirksamkeit der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse der ARTEMIS-Studie.

In der 48-Wochen-Analyse wurde die Nicht-Unterlegenheit der PREZISTA/Ritonavir-Behandlung bezüglich des virologischen Ansprechens, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, „Intent-To-Treat“-ITT und „On Protocol“-OP, nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der Daten aus der 96-Wochen-Behandlung der ARTEMIS-Studie bestätigt. Diese Ergebnisse wurden in der ARTEMIS-Studie über 192 Wochen der Behandlung aufrechterhalten.

Wirksamkeit von PREZISTA 800 mg einmal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bei ART-vorbehandelten Patienten

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 Patienten mit HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z.B. V11I, 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 8 auf Seite 20). 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 < 100×10^6 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.

Kinder und Jugendliche

ART-naïve pädiatrische Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht

DIONE ist eine offene Phase-II-Studie, in der die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 12 ART-naïven HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten

Tabelle 4

| | ARTEMIS Woche 192 | ODIN Woche 48 | | TITAN Woche 48 |
|--|---|---|--|--|
| | 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) PI-Mutationen | 0/43 | 1/60 | 0/42 | 6/28 |
| 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

Tabelle 5

| | GS-US-216-130 Woche 48 | |
|--|--|---|
| | ART-naïv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 295 | ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 18 |
| Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen ^a und Genotyp-Daten, die am Endpunkt Mutationen ^b entwickeln, n/N | | |
| Primäre (große) PI-Mutationen | 0/8 | 1/7 |
| PI-RAMs | 2/8 | 1/7 |
| Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen ^a und Phänotyp-Daten, die Resistenzen gegenüber PIs am Endpunkt zeigen ^c , n/N | | |
| HIV-PI | | |
| Darunavir | 0/8 | 0/7 |
| Amprenavir | 0/8 | 0/7 |
| Atazanavir | 0/8 | 0/7 |
| Indinavir | 0/8 | 0/7 |
| Lopinavir | 0/8 | 0/7 |
| Saquinavir | 0/8 | 0/7 |
| Tipranavir | 0/8 | 0/7 |

^a virologisches Versagen war definiert als: niemals unterdrückt: bestätigte Verminderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline < 1 log₁₀ und ≥ 50 Kopien/ml in Woche 8; Rebound: HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml gefolgt von einer bestätigten HIV-1-RNA bis ≥ 400 Kopien/ml oder einer bestätigten Steigerung um > 1 log₁₀ der HIV-1-RNA gegenüber dem Nadir; Abbruch der Therapie mit einer HIV-1-RNA ≥ 400 Kopien/ml beim „last visit“

^b IAS-USA-Liste

^c In GS-US-216-130 war der Baseline-Phänotyp nicht verfügbar

ten von 12 bis unter 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen. Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 log₁₀ versus Baseline definiert.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 20

Für zusätzliche Ergebnisse aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten siehe die Fachinformation von PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg oder 600 mg Tabletten und 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Tabelle 6

| GS-US-216-130 | | | |
|--|---|--|---|
| Behandlungserfolg in Woche 48 | ART-naïv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 295 | ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 18 | Alle Studienteilnehmer Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 313 |
| HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml ^a | 245 (83,1 %) | 8 (44,4 %) | 253 (80,8 %) |
| Mittlere Veränderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline (log ₁₀ Kopien/ml) | -3,01 | -2,39 | -2,97 |
| CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline ^b | + 174 | + 102 | + 170 |

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

^b „Last Observation Carried Forward“-Bewertung

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 Cobicistat oder 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. Cobicistat und Ritonavir hem-

men CYP3A, was zu einem beträchtlichen Anstieg der Darunavir-Plasmakonzentration führt.

Für Informationen zu pharmakokinetischen Eigenschaften von Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

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 Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir niedriger als bei Einnahme mit Nahrung. Deshalb sollten PREZISTA-Tabletten zusammen mit Cobicistat oder 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 allei-

Tabelle 7

| ARTEMIS | | | | | | |
|---|---|---|--|---|---|--|
| | Woche 48 ^a | | | Woche 96 ^b | | |
| Behandlungserfolg | PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343 | Lopinavir/ Ritonavir 800/200 mg pro Tag N = 346 | Behandlungs- unterschied (95 % Konfidenz- intervall der Differenz) | PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343 | Lopinavir/ Ritonavir 800/200 mg pro Tag N = 346 | Behandlungs- unterschied (95 % Konfidenz- intervall der Differenz) |
| HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^c Alle Patienten | 83,7 % (287) | 78,3 % (271) | 5,3 % (-0,5; 11,2) ^d | 79,0 % (271) | 70,8 % (245) | 8,2 % (1,7; 14,7) ^d |
| Mit Baseline | 85,8 % | 84,5 % | 1,3 % | 80,5 % | 75,2 % | 5,3 % |
| HIV-RNA < 100.000 | (194/226) | (191/226) | (-5,2; 7,9) ^d | (182/226) | (170/226) | (-2,3; 13,0) ^d |
| Mit Baseline | 79,5 % | 66,7 % | 12,8 % | 76,1 % | 62,5 % | 13,6 % |
| HIV-RNA ≥ 100.000 | (93/117) | (80/120) | (1,6; 24,1) ^d | (89/117) | (75/120) | (1,9; 25,3) ^d |
| Mit Baseline | 79,4 % | 70,3 % | 9,2 % | 78,7 % | 64,9 % | 13,9 % |
| CD4+-Zellzahl < 200 | (112/141) | (104/148) | (-0,8; 19,2) ^d | (111/141) | (96/148) | (3,5; 24,2) ^d |
| Mit Baseline | 86,6 % | 84,3 % | 2,3 % | 79,2 % | 75,3 % | 4,0 % |
| CD4+-Zellzahl ≥ 200 | (175/202) | (167/198) | (-4,6; 9,2) ^d | (160/202) | (149/198) | (-4,3; 12,2) ^d |
| Mittlere CD4+-Zellzahl:-Veränderung gegenüber Baseline (× 10 ⁶ /l) ^e | 137 | 141 | | 171 | 188 | |

^a Daten basierend auf Analysen in Woche 48

^b Daten basierend auf Analysen in Woche 96

^c Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

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

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

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

niger Gabe $88,1 \pm 59,0$ l (Mittelwert \pm SD); zusammen mit 100 mg Ritonavir $2 \times$ 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 ^{14}C -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 ^{14}C -Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5 % und im Urin ca. 13,9 % der angewendeten ^{14}C -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 mit 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

Tabelle 8

| 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 ($\times 10^6$ /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 ($\times 10^6$ /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 9

| DIONE | |
|---|------------------------------|
| Behandlungserfolg in Woche 48 | PREZISTA/Ritonavir N = 12 |
| HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml ^a | 83,3 % (10) |
| CD4+ prozentuale Veränderung gegenüber Baseline ^b | 14 |
| CD4+-Zellzahl: mittlere Veränderung gegenüber Baseline ^b | 221 |
| ≥ 1,0 log ₁₀ Abnahme der Plasma-Viruslast gegenüber Baseline | 100 % |

^a Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

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

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 therapieerfahrene 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) 2× 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 10 und Tabelle 11

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.

Tabelle 10

| 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 · 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 11

| 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 · 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

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

Inselzellschaden 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 ($\text{AUC} - 0,5$ -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 am 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 Kombina-

tion 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 beider 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 (E171)
Talkum
Gelborange S (E110)

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 60 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/1/06/380/003

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