

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PREZISTA 600 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 600 mg Darunavir (als Ethanolat).

Sonstiger Bestandteil:

Jede Tablette enthält 2,750 mg Gelborange S (E 110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Orange-farbene, ovale Tablette mit Prägung „600MG“ 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 von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden und zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei ART-erfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht.

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

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

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

**Erwachsene****Vorbehandelte (ART-erfahrene) Patienten**

Die empfohlene Dosis von PREZISTA ist 600 mg zweimal täglich, mit Ritonavir 100 mg 2 x täglich mit Essen. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von Darunavir (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2). Zur Erreichung der empfohlenen Dosis von PREZISTA kann bei einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber spezifischen Farbstoffen oder Schluckschwierigkeiten bei den 300 mg oder 600 mg Tabletten die alleinige Anwendung von 75 mg und 150 mg Tabletten angezeigt sein.

**Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naive) Patienten**

PREZISTA 600 mg Tabletten sind für ART-naive Patienten nicht indiziert. Dosierungsempfehlungen für ART-naive Patienten siehe Fachinformation für PREZISTA 400 mg Tabletten.

Nach dem Therapiestart mit PREZISTA sollten die Patienten angewiesen werden, ohne Anweisung von ihrem Arzt die Dosierung nicht zu ändern oder die Therapie abzubrechen.

**Kinder und Jugendliche****ART-erfahrene pädiatrische Patienten (6 bis 17 Jahre und mindestens 20 kg wiegend)**

Die empfohlene Dosis von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir für pädiatrische Patienten basiert auf dem Körpergewicht und sollte die empfohlene Erwachsenenendosis (600/100 mg 2 x tgl.) nicht überschreiten. Die Erwachsenenendosis von PREZISTA/Ritonavir (600/100 mg 2 x tgl.) kann bei Kindern von 40 kg und darüber angewendet werden. Für Kinder die weniger als 40 kg wiegen wird auf die Fachinformationen der 75 mg und 150 mg Tabletten verwiesen.

PREZISTA-Tabletten sollen mit Ritonavir zweimal täglich und mit Essen eingenommen werden. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von Darunavir.

**ART-erfahrene Kinder unter 6 Jahren oder weniger als 20 kg Körpergewicht und ART-naive pädiatrische Patienten**

Es gibt unzureichende Daten über die Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Kindern unter 6 Jahren oder weniger als 20 kg Körpergewicht. Daher wird PREZISTA für die Anwendung in dieser Gruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.3).

**Ältere Patienten**

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

**Leberfunktionsstörungen**

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

**Nierenfunktionsstörungen**

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

Für den Fall, dass eine Dosis PREZISTA und/oder Ritonavir vergessen wurde, dieses Versäumnis aber innerhalb von 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wurde, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von PREZISTA und Ritonavir zusammen mit Essen so bald wie möglich einzunehmen. Wenn dies später als 6 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, darf die vergessene Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wieder aufnehmen.

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

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

Das Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir darf nicht zusammen mit PREZISTA eingenommen werden, weil eine gemeinsame Einnahme einen erheblichen Abfall der Darunavir-Konzentration zur Folge hat, was wiederum die therapeutische Wirkung von Darunavir deutlich vermindern kann (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen während der Behandlung mit PREZISTA nicht angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen sinken und die klinische Wirkung von Darunavir abnimmt (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit aktiven Substanzen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen, ist kontraindiziert. Zu diesen aktiven Substanzen zählen z. B. Antiarrhythmika (Amiodaron, Bepridil, Chinidin, systemisches Lidocain), Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin), Ergotaminderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin), Substanzen zur Steigerung der gastrointestinalen Motilität (Cisaprid), Neuroleptika (Pimozid, Sertindol), Sedativa/Hypnotika [Triazolam, oral eingenommenes Midazolam (zur Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5)] und HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Simvastatin und Lovastatin) (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die derzeitige antiretrovirale Therapie eine HIV-Erkrankung weder heilt noch dessen Übertragung auf andere Personen durch Blut oder sexuellen Kontakt nachweislich verhindert. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen sollten weiterhin ergriffen werden.

PREZISTA muss immer in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Verstärkung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine höhere Dosis Ritonavir als die in Abschnitt 4.2 empfohlene zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf die Darunavir-Konzentration und wird nicht empfohlen.

PREZISTA wird für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren oder weniger als 20 kg Körpergewicht nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 5.3).

Ältere Menschen: 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).

Darunavir bindet überwiegend an  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig und weist somit auf eine Bindungssättigung hin. Daher kann eine Verdrängung von Arz-

neimitteln, die stark an  $\alpha$ 1-saures Glykoprotein binden, aus ihrer Proteinbindung nicht ausgeschlossen werden.

Schwerer Hautausschlag, der mit Fieber und/oder Ansteigen der Transaminasen verbunden sein kann, trat bei 0,5 % der Patienten, die mit PREZISTA behandelt wurden, auf. Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom wurden selten (< 0,1 %) beobachtet. Die Behandlung mit PREZISTA sollte abgebrochen werden, wenn sich eine solche Erkrankung entwickelt.

Darunavir enthält einen Sulphonamid-Anteil. PREZISTA sollte bei Patienten mit bekannter Sulfonylallergie mit Vorsicht angewendet 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).

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, unterliegen einem erhöhten Risiko für schwere und potentiell tödliche unerwünschte hepatische Ereignisse. Bitte beachten Sie bei einer antiviralen Begleittherapie für eine Hepatitis B oder C die relevanten Produktinformationen zu diesen Arzneimitteln.

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich chronischer Hepatitis, kommt es während einer antiretroviralen Kombinationstherapie gehäuft zu Veränderungen der Leberfunktion; diese Patienten sollten daher gemäß den üblichen Standards überwacht werden. Treten bei solchen Patienten Anzeichen für eine Verschlechterung der Lebererkrankung auf, sollte eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung erwogen werden.

##### Nierenfunktionsstörung

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

##### Bluter

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

##### Diabetes mellitus/Hyperglykämie

Bei Patienten, die eine antiretrovirale Therapie erhielten, die Pls einschloss, wurde ein neu aufgetre-

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

##### Osteonekrose

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

##### Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, die zu Beginn der kombinierten antiretroviralen Therapie (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.

##### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Einige der Interaktionsstudien wurden in einer niedrigeren Dosis Darunavir als der empfohlenen durchgeführt. Die Effekte einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln könnten daher unter-

schätzt werden und eine klinische Überwachung der Sicherheitsparameter indiziert sein. Zur vollständigen Information über Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Abschnitt 4.5.

PREZISTA-Tabletten enthalten Gelborange S (E 110), welches allergieähnliche Reaktionen hervorrufen kann.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Darunavir und Ritonavir sind beide Inhibitoren der CYP3A4-Isoform. Die gleichzeitige Gabe von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern können.

PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4 abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen (enge therapeutische Breite). Zu diesen Arzneimitteln zählen u. a. Amiodaron, Bepridil, Chinidin, systemisches Lidocain, Astemizol, Terfenadin, oral angewendetes Midazolam, Triazolam, Cisaprid, Pimozid, Sertindol, Simvastatin, Lovastatin und die Mutterkornalkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylethylergometrin) (siehe Abschnitt 4.3).

Die gesamte pharmakokinetische Wirkungsverstärkung durch Ritonavir belief sich auf eine ca. 14fache Zunahme der systemischen Darunavir-Exposition bei oraler Gabe einer 600 mg Einzeldosis Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir 2 x täglich. Deshalb darf PREZISTA nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Verstärkung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Die Wirkung auf CYP2C8 wurde *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 verringerten systemischen Verfügbarkeit führen, was deren therapeutische Wirksamkeit verringern oder verkürzen kann.

##### Arzneimittel, die die Darunavir/Ritonavirverfügbarkeit beeinflussen

Darunavir und Ritonavir werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-

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

**Wechselwirkungstabelle**

Wechselwirkungen zwischen Darunavir/Ritonavir und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Substanzen als Proteaseinhibitoren und anderen nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgenden Tabellen gelistet (Anstieg ist als „↑“, Abnahme als „↓“, keine Veränderungen als „↔“, nicht untersucht als ND, zweimal täglich als „2 x tgl.“, einmal täglich als „1 x tgl.“ und einmal jeden 2. Tag als „jd. 2. Tag“ gekennzeichnet). Mehrere der Interaktionsstudien (die mit # in der unten stehenden Tabelle markiert sind) wurden mit niedrigeren Dosen Darunavir als empfohlen oder mit einem an-

deren Dosierungsregime (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung) durchgeführt. Die Wirkungen auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel könnten daher unterschätzt werden und eine klinische Überwachung der Sicherheit kann angezeigt sein.

Siehe Tabelle 1

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Zur Anwendung von Darunavir bei Schwangeren existieren keine geeigneten, hinreichend kontrollierten Studien. Tierexperimentelle Studien

Tabelle 1: Wechselwirkungen

**Wechselwirkungen – Darunavir/Ritonavir mit Proteaseinhibitoren**

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen PIs (Beispiele sind (Fos)amprenavir, Nelfinavir und Tipranavir) sind bei HIV-Patienten nicht erwiesen. Im Allgemeinen wird eine Zweifach-Therapie mit Proteaseinhibitoren nicht empfohlen.

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Darunavir/Ritonavir (mg)	Bewertetes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
Lopinavir/Ritonavir	400/100 2 x tgl.	1.200/100 2 x tgl.	Lopinavir	↔	↔
	533/133,3 2 x tgl.	1.200 2 x tgl.	Darunavir	↓ 38 %*	↓ 51 %*
			Lopinavir	↔	↔
			Darunavir	↓ 41 %*	↓ 55 %*
* auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40 % wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).					
Saquinavir	1.000 2 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Darunavir	↓ 26 %	↓ 42 %
In einer Studie mit geboostertem Saquinavir zeigten sich keine signifikanten Auswirkungen von Darunavir auf Saquinavir. Eine kombinierte Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.					
Indinavir	800 2 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Indinavir	↑ 23 %	↑ 125 %
			Darunavir	↑ 24 %	↑ 44 %
Bei kombinierter Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg 2 x tgl. auf 600 mg 2 x tgl. gerechtfertigt.					
Atazanavir	300 1 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Atazanavir	↔	↔
			Darunavir	↔	↔
Darunavir/Ritonavir hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Verfügbarkeit von Atazanavir; allerdings lag das 90 %-Konfidenzintervall für C <sub>min</sub> bei 99 – 234 %. Atazanavir kann mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden.					

**Wechselwirkungen – Darunavir/Ritonavir mit antiretroviralen Wirkstoffen, die keine Proteaseinhibitoren sind**

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Darunavir/Ritonavir (mg)	Bewertetes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
Efavirenz	600 1 x tgl.	300/100 2 x tgl.#	Efavirenz	↑ 21 %	↑ 17 %
			Darunavir	↓ 13 %	↓ 31 %
Efavirenz senkt durch CYP3A4-Induktion die Plasmakonzentration von Darunavir. Darunavir/Ritonavir lässt durch Hemmung von CYP3A4 die Efavirenz-Plasmakonzentration ansteigen. 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.					
Etravirin	100 2 x tgl.*	600/100 2 x tgl.	Etravirin	↓ 37 %	↓ 49 %
			Darunavir	↔	↔
* Dosierung, die in Arzneimittelinteraktionsstudien eingesetzt wurde. Für die empfohlene Dosierung beachten Sie bitte den nachstehenden Abschnitt. In Gegenwart von Darunavir/Ritonavir zeigte sich eine Abnahme der Etravirin-Verfügbarkeit um 37 % und keine relevante Änderung der Verfügbarkeit von Darunavir. Daher kann PREZISTA, zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir, gleichzeitig mit Etravirin <b>200 mg 2 x tgl.</b> ohne Dosis-Anpassung angewendet werden.					
Nevirapin	200 2 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Nevirapin	↑ 27 %	↑ 47 %
			Darunavir	↔	↔
Darunavir/Ritonavir führt durch Hemmung von CYP3A4 zu einem Anstieg der Nevirapin-Plasmakonzentration. Da dieser Unterschied als klinisch nicht relevant betrachtet wird, ist eine Kombination aus der gleichzeitigen Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ohne Dosisanpassungen möglich.					
Tenofovir	300 1 x tgl.	300/100 2 x tgl.#	Tenofovir	↑ 22 %	↑ 37 %
			Darunavir	↔	↔
Eine Beeinflussung des MDR-1-Transports in den Nierentubuli durch Ritonavir wird als Mechanismus für erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir vermutet. Wird Tenofovir mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen.					

Zidovudin Zalcitabin Emtricitabin Stavudin Lamivudin Abacavir	Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege der anderen NRTIs (Zidovudin, Zalcitabin, Emtricitabin, Stavudin und Lamivudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, deren Metabolisierung nicht durch CYP450 vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir zu erwarten.				
Didanosin	400 1 x tgl.	600/100 2 x tgl.	Didanosin Darunavir	↔ ↔	NA ↔
Didanosin wurde 2 Stunden vor Darunavir/Ritonavir-Gabe auf leeren Magen eingenommen. Die systemische Verfügbarkeit von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir war mit oder ohne Didanosin vergleichbar. Die Kombination von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich.					
Maraviroc	150 2 x tgl.	600/100 2 x tgl.	Maraviroc Darunavir	↑ 305 % ↔	ND ND
Die Dosierung von Maraviroc sollte 150 mg zweimal täglich betragen, bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA, zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir. Die Darunavir/Ritonavir Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten.					

**Wechselwirkungen – Darunavir/Ritonavir mit gleichzeitig angewendeten nicht-antiretroviralen Arzneimitteln**

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Darunavir/Ritonavir (mg)	Bewertetes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
<b>Antiarrhythmika</b>					
Digoxin	0,4 mg, Einzeldosis	600/100 2 x tgl.	Digoxin	↑ 60 %	ND
Darunavir/Ritonavir erhöht die Plasmakonzentration von Digoxin. Dies lässt sich wahrscheinlich durch eine Pgp-Hemmung erklären. Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin empfiehlt sich, bei mit Darunavir/Ritonavir behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.					
<b>Antibiotika</b>					
Clarithromycin	500 2 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Clarithromycin Darunavir	↑ 57 % ↔	↑ 174 % ↔
Darunavir/Ritonavir führt durch Hemmung von CYP3A4 und eine mögliche Pgp-Hemmung zu einem Anstieg der Clarithromycin-Plasmakonzentration. Konzentrationen des Metaboliten 14-OH-Clarithromycin waren nicht nachweisbar. Hierbei ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sollte eine Dosisreduktion von Clarithromycin erwogen werden.					
<b>Antikoagulantien</b>					
Warfarin	Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir zusammen mit Ritonavir beeinflusst werden. Im Falle einer Kombination von Warfarin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.				
<b>Antikonvulsiva</b>					
Phenobarbital Phenytoin Carbamazepin	Phenobarbital und Phenytoin sind CYP450-Enzyminduktoren. PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden, da dies zu einer signifikanten Verminderung der Darunavir-Plasma-konzentration führen kann. 200 2 x tgl.	600/100 2 x tgl.	Carbamazepin Darunavir	↑ 45 % ↔	↑ 54 % ↔
Die Verfügbarkeit von Darunavir zusammen mit Ritonavir (RTV) eingenommen wurde durch Carbamazepin nicht beeinträchtigt. Die Ritonavir-Verfügbarkeit (AUC <sub>12h</sub> ) war um 49 % vermindert. Die AUC <sub>12h</sub> von Carbamazepin war um 45 % erhöht. 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.					
<b>Antimykotika</b>					
Voriconazol	Zur Kombination von Voriconazol mit Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir liegen keine Untersuchungen vor. Voriconazol wird durch die Cytochrom-P450-Isoenzyme, CYP2C19, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Da Ritonavir einige dieser Isoenzyme induzieren kann, kommt es unter Umständen zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von Voriconazol. Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.				
Ketoconazol	200 2 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Ketoconazol Darunavir	↑ 212 % ↑ 42 %	↑ 868 % ↑ 73 %
Itraconazol	Ketoconazol ist ein potenter Inhibitor sowie ein Substrat von CYP3A4. Hier ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, so sollte die Tagesdosis von Ketoconazol nicht über 200 mg liegen. Itraconazol ist ebenso wie Ketoconazol ein potenter Inhibitor sowie ein Substrat von CYP3A4. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Itraconazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Darunavir ansteigen. Gleichzeitig kann sich die Plasmakonzentration von Itraconazol durch Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir erhöhen. Hierbei ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, so sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.				
Clotrimazol	Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Darunavir ansteigen. Dies wurde anhand eines populationspharmakokinetischen Modells bestätigt. Der Anstieg des medianen Darunavir-AUC <sub>24h</sub> -Werts bei den mit Clotrimazol behandelten Patienten gegenüber dem Gesamt-Median betrug 33 %. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Clotrimazol erforderlich, so ist Vorsicht geboten; eine klinische Überwachung wird empfohlen.				
<b>Calciumantagonisten</b>					
Felodipin Nifedipin Nicardipin	Darunavir und Ritonavir hemmen CYP3A4; daher ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Calciumantagonisten zu rechnen, welche CYP3A4-Substrate sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.				
<b>HMG-CoA-Reduktase-Hemmer</b>					
Lovastatin Simvastatin	Da die Metabolisierung von Lovastatin und Simvastatin in hohem Maße von CYP3A4 abhängt, ist zu erwarten, dass sich deren Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir deutlich erhöhen. Dieses kann zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).				

Atorvastatin	10 1 x tgl.	300/100 2 x tgl.#	Atorvastatin Darunavir	3 - 4fach ↑ ND	3 - 4fach ↑ ND
Die Ergebnisse dieser Interaktionsstudie zeigen, dass die Kombination von Atorvastatin (10 mg 1 x tgl.) mit Darunavir/Ritonavir (300/100 mg 2 x tgl.) eine Atorvastatin-Verfügbarkeit ergibt, die nur 15 % niedriger liegt als bei alleiniger Gabe von (40 mg 1 x tgl.) Atorvastatin. Soll Atorvastatin gleichzeitig mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg 1 x tgl. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden.					
Pravastatin	40 mg Einzeldosis	600/100 2 x tgl.	Pravastatin	0 - 5fach ↑	ND
Bei einer Einzeldosis Pravastatin führte Darunavir/Ritonavir bei der Mehrzahl der Probanden nicht zu einer erhöhten Pravastatin-Verfügbarkeit; bei einer kleineren Untergruppe von Probanden nahm diese allerdings bis zu 5fach zu. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.					

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Darunavir/Ritonavir (mg)	Bewertetes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
--	--	--	-------------------------	-----	------------------

<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>					
Ethinylestradiol	35 µg/1 mg 1x tgl.	600/100 2 x tgl.	Ethinylestradiol	↓ 44 %	↓ 62 %
Norethisteron			Norethisteron	↓ 14 %	↓ 30 %
Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.					

<b>Immunsuppressiva</b>					
Cyclosporin	Die Verfügbarkeit von Cyclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir. Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden.				
Tacrolimus					
Sirolimus					

<b>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und Protonenpumpen-Inhibitoren</b>					
Ranitidin	150 2 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Darunavir	↔	↔
Basierend auf diesen Ergebnissen kann PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.					
Omeprazol	20 x 1 tgl.	400/100 2 x tgl.#	Darunavir	↔	↔
Basierend auf diesen Ergebnissen kann PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.					

<b>Opioide</b>					
Methadon	55 – 150 1 x tgl.	600/100 2 x tgl. (dosiert über 7 Tage)	R-Methadon	↓ 16 %	↓ 15 %
Basierend auf pharmakokinetischen und klinischen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit PREZISTA/Ritonavir begonnen wird. Aufgrund der Induktion des Metabolismus durch Ritonavir kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum trotzdem eine höhere Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.					

<b>PDE-5-Hemmer</b>					
Sildenafil	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 Darunavir/Ritonavir (400/100 mg 2 x tgl.). Die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.				
Vardenafil					
Tadalafil					

<b>Rifamycine</b>					
Rifampicin	Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor und verringert die Konzentration anderer Protease-Hemmer erheblich. Dies kann virologisches Versagen und Resistenzentwicklung zur Folge haben. Beim Versuch, der verringerten Exposition durch eine Erhöhung der Dosis anderer Protease-Hemmer in Kombination mit Ritonavir zu begegnen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).				
Rifabutin	150 jd. 2. Tag	600/100 2 x tgl.	Rifabutin* Darunavir	1,6fach ↑ ↑ 53 %	ND ↑ 68 %

\* Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangssarzneistoff + 25-O-desacetyl-Metabolit)  
 Eine Reduktion der Rifabutindosis um 75 % der normalen Dosis von 300 mg/Tag [d. h. Rifabutin 150 mg jd. 2. Tag (einmal jeden zweiten Tag)] und ein verstärktes Monitoring hinsichtlich Rifabutin-bedingter Nebenwirkungen ist bei Patienten, die diese Kombination 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.  
 Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A4. Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin [150 mg jd. 2. Tag. (einmal jeden zweiten Tag)] wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet. Basierend auf dem Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von PREZISTA/Ritonavir. Die Interaktionsstudie zeigte eine vergleichbare systemische Rifabutin-Verfügbarkeit bei einer Behandlung mit 1 x tgl. 300 mg (einmal täglich) allein und mit 150 mg jd. 2. Tag (einmal jeden 2. Tag) in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir (600/100 mg 2 x tgl.), bei einem ca. 10fachen 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 1,6fache erhöht, während die C<sub>max</sub> vergleichbar blieb.  
 Daten zum Vergleich mit einer 150 mg 1 x tgl. (einmal täglichen) Vergleichsdosierung fehlen.

**Sedativa/Hypnotika**

parenteral verabreichtes Midazolam  
Midazolam wird weitgehend über CYP3A4 metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit PREZISTA/Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Es wurde keine Wechselwirkungsstudie zur gleichzeitigen Anwendung von PREZISTA/Ritonavir mit Benzodiazepinen durchgeführt. Basierend auf den Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren ist zu erwarten, dass die Midazolam-Plasmakonzentration nach oraler Anwendung von Midazolam signifikant erhöht ist. PREZISTA/Ritonavir darf daher nicht gemeinsam mit oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei der gemeinsamen Anwendung von PREZISTA/Ritonavir und parenteral verabreichtem Midazolam Vorsicht geboten ist. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin. Wenn PREZISTA/Ritonavir zusammen mit parenteral verabreichtem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Dosierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels (mg)	Dosierung von Darunavir/Ritonavir (mg)	Bewertetes Arzneimittel	AUC	C <sub>min</sub>
<b>Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs)</b>					
Paroxetin	20 1 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Paroxetin	↓ 39 %	↓ 37 %
			Darunavir	↔	↔
Sertralin	50 1 x tgl.	400/100 2 x tgl.#	Sertralin	↓ 49 %	↓ 49 %
			Darunavir	↔	↔

Bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und PREZISTA mit Ritonavir empfiehlt sich für den SSRI eine Dositration in Abhängigkeit von einer klinischen Bewertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Darüber hinaus sollten Patienten mit stabiler Sertralin- oder Paroxetin-Dosierung, die eine Behandlung mit PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir beginnen, auf ein Ansprechen der Antidepressiva hin überwacht werden.

**Steroide**

Fluticasonpropionat  
Budesonid  
In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln (2 x tgl.) gleichzeitig mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal (4 x tgl.) über 7 Tage an gesunden Probanden 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 Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische kortikosteroid Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese Wirkungen könnten auch bei anderen Kortikosteroiden (z. B. Budesonid) auftreten, die über den P450-3A-Weg verstoffwechselt werden. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Glukokortikoiden nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen. Eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis sollte mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclomethason), in Erwägung gezogen werden. Zudem muss im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide ggf. eine schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erfolgen. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.

Dexamethason  
Systemisches Dexamethason induziert CYP3A4, wodurch sich die Darunavir-Verfügbarkeit verringern kann. Diese Kombination sollte daher mit Vorsicht angewendet werden.

**Sonstige**

Johanniskraut  
PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, da dies zu einer signifikanten Verminderung der Darunavir-Plasmakonzentration und auch der Ritonavirkonzentration führen kann. Dies ist auf die Induktion der metabolisierenden Enzyme durch Johanniskraut zurückzuführen. 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 (siehe Abschnitt 4.3).

zeigen keine direkt schädlichen Effekte hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler/fötaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).  
PREZISTA sollte in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Schwangeren nur dann angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt.

**Stillzeit**

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

**Fertilität**

Humandaten über den Effekt von Darunavir auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Ratten hatte die Behandlung mit Darunavir keine Auswirkungen auf

das Paarungsverhalten und die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von PREZISTA in Kombination mit Ritonavir auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei einigen Patienten wurde jedoch im Rahmen von Behandlungsschemata, die PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir enthielten, über Benommenheit berichtet; dies sollte in Bezug auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

**4.8 Nebenwirkungen**

Erwachsene Patienten

Die Nebenwirkungen stammen aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien, in denen insgesamt 1.968 antiretroviral vorbehandelte Patienten die Behandlung mit der empfohlenen Dosis von zweimal täglich 600 mg PREZISTA mit 100 mg Ritonavir begannen. Die Exposition gegenüber PREZISTA/Ritonavir in

dieser Gruppe betrug im Median 37,3 Wochen. Drei- bis fünf Prozent dieser Patienten erfuhren mindestens eine Nebenwirkung von Schweregrad 2 oder höher. Die am häufigsten (≥ 2 %) berichteten waren Durchfall (3,9 %), Hypertriglyceridämie (3,8 %), Hautausschlag (2,8 %), Übelkeit (2,6 %), Hypercholesterinämie (2,5 %) und Kopfschmerzen (2,0 %). 2,6% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 7

In klinischen Studien (n = 1.968) trat Hautausschlag (alle Schweregrade, zumindest möglicherweise im Zusammenhang stehend) bei 5,6 % der Patienten, die mit PREZISTA behandelt wurden, auf. Der Hautausschlag war meist schwach bis mittelschwer, trat oft innerhalb der ersten vier Behandlungswochen auf

Tabelle 2: Nebenwirkungen

SOC Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung* Alle Schweregrade	Nebenwirkung** Schweregrad 2 - 4
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
Gelegentlich	Herpes simplex	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Eosinophilenzahl erhöht, Leukopenie	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom	Immunrekonstitutionssyndrom
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		
Gelegentlich	Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		
Häufig	Lipodystrophie (einschließlich Lipo hypertrophie, Lipodystrophie, Lipoatrophie), Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie	Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie
Gelegentlich	Diabetes mellitus, Gicht, Anorexie, vermindertes Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	Diabetes mellitus, Lipodystrophie (einschließlich Lipo hypertrophie, Lipoatrophie), Gicht, Anorexie, vermindertes Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
Häufig	Schlaflosigkeit	
Gelegentlich	Depression, Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Angstzustände, Stimmungsveränderung, Schlafstörungen, anormale Träume, Alpträume, verminderte Libido, Unruhe	Depression, Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Angstzustände, Stimmungsveränderung, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, anormale Träume
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Häufig	Kopfschmerz, periphere Neuropathie, Schwindel	Kopfschmerz
Gelegentlich	Synkope, Krampfanfall, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Ageusie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit, Störungen des Schlafrhythmus	periphere Neuropathie, Schwindel, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Schläfrigkeit
<i>Augenerkrankungen</i>		
Gelegentlich	Sehstörung, konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge	konjunktivale Hyperämie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>		
Gelegentlich	Drehschwindel	Drehschwindel
<i>Herzkrankungen</i>		
Gelegentlich	akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Sinusbradykardie, Tachykardie, Palpitationen	akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall
<i>Gefäßkrankungen</i>		
Gelegentlich	Hypertonie, Erötten	Hypertonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhö, Halsirritation	Dyspnoe, Husten
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Sehr häufig	Diarrhö	
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz	Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphtöse Stomatitis, Stomatitis, Würgereiz, Hämatemesis, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge	Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Reflux-Erkrankung, aphtöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, Spannungsgefühl im Bauch, Bauchbeschwerden, Flatulenz, Dyspepsie, Obstipation, erhöhte Lipase
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht	Alaninaminotransferase erhöht
Gelegentlich	Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-glutamyltransferase erhöht	Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-glutamyltransferase erhöht
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Häufig	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag), Pruritus	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag)
Gelegentlich	generalisierter Hautausschlag, allergische Dermatitis, Gesichtssödem, Urtikaria, Dermatitis, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Alopezie, Akne, seborrhoische Dermatitis, Hautläsionen, Xerodermie, trockene Haut, Nagelpigmentierung	generalisierter Hautausschlag, allergische Dermatitis, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Alopezie
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		
Gelegentlich	Myalgie, Muskelspasmen, Muskelschwäche, musculoskelettale Steifigkeit, Arthritis, Arthralgie, Gelenksteife, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	Myalgie, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		
Gelegentlich	akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, verminderte renale Kreatinin-Clearance, Proteinurie, Bilirubinurie, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie	akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, verminderte renale Kreatinin-Clearance, Proteinurie, Bilirubinurie

<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		
Gelegentlich	erektile Dysfunktion, Gynäkomastie	erektile Dysfunktion, Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Häufig	Asthenie, Erschöpfung	Erschöpfung
Gelegentlich	Pyrexie, Brustschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Schüttelfrost, anormales Gefühl, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz, Trockenheit	Pyrexie, Brustschmerz, Asthenie, peripheres Ödem, Malaise

- \* Nebenwirkungen, die vom Prüfarzt zumindest als möglicherweise im Zusammenhang stehend mit PREZISTA angewendet mit niedrig dosiertem Ritonavir eingeschätzt wurden, welche bei mehr als 1 Patienten auftraten.
- \*\* Nebenwirkungen, mit mindestens Schweregrad 2 und die vom Prüfarzt zumindest als möglicherweise im Zusammenhang stehend mit PREZISTA angewendet mit niedrig dosiertem Ritonavir eingeschätzt wurden, welche bei mehr als 1 Patienten auftraten.

und verschwand während der weiteren Behandlung. Hautausschlag Grad 2 – 4 wurde bei 2,9 % der Patienten berichtet. Die Abbruchrate aufgrund von Hautausschlag bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir anwendeten, lag bei 0,5 %. Über schwere Fälle von Hautausschlägen einschließlich Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom (beide selten) wurde in laufenden Studien von PREZISTA zusammen mit Ritonavir 100 mg berichtet.

Die Beurteilung der Sicherheit von antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten (n = 343) basiert auf allen Daten zur Sicherheit aus der Phase III Studie ARTEMIS, in der PREZISTA/rtv 800/100 mg 1 x tgl. mit Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag verglichen wird. Die mittlere Exposition in der PREZISTA/Ritonavir Gruppe betrug 56,3 Wochen. 0,6 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Bei diesen behandlungsnaiven Patienten wurden folgende Nebenwirkungen identifiziert: *Nebenwirkungen (ADRs) mit mindestens mittlerer Intensität und die bei mehr als einem Patienten berichtet wurden*

Häufig: Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Kopfschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Alaninaminotransferase erhöht.  
Gelegentlich: Hyperlipidämie, Erbrechen, Bauchschmerzen, Aspartataminotransferase erhöht, Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Hautausschlag), allergische Dermatitis, Pruritus.

*Nebenwirkungen aller Schweregrade, die bei mehr als einem Patient berichtet wurden*

Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit.  
Häufig: Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Anorexie, Insomnie, Kopfschmerz, Schwindel, Dysgeusie, Erbrechen, Bauchschmerz, abdominale Beschwerden, aufgeblähter Bauch, Flatulenz, Alaninaminotransferase erhöht, Hautausschlag (einschließlich makulopapulärer, papulärer Hautausschlag), Alopezie, trockene Haut, Pruritus, Erschöpfung.  
Gelegentlich: Infektion der oberen Luftwege, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, anomale Träume, Hypästhesie, Aufmerksamkeitsstörung, Schläfrigkeit, Dyspepsie, Aufstoßen, Aspartataminotransferase erhöht, allergische Dermatitis, Urtikaria, Dermatitis, Nachtschweiß, Myalgie, Muskelkrämpfe, Asthenie.

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht; diese äußerte sich u. a. in einer Verringerung des subkutanen Fettgewebes in peripheren Körperpartien und im Gesicht, vermehrter intraabdominaler und viszeraler Fetteinlagerung, Brustvergrößerung und Bildung eines dorsozervikalen Fettpolsters („Büffelhocker“) (siehe Abschnitt 4.4).

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

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).

Bei HIV-Patienten, die zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie eine schwerwiegende Immunschwäche aufweisen, kann es zu einer entzündlichen Reaktion auf asymptomatische Infektionen oder Infektionen verursacht von residuellen opportunistischen Erregern kommen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung der Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen basiert auf Sicherheitsdaten der Phase II Studie DELPHI, in der 80 ART-erfahrene HIV-1 infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und mindestens 20 kg wiegend PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Allgemein war das Sicherheitsprofil bei diesen 80 Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem der Erwachsenenpopulation.

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).

**4.9 Überdosierung**

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

gesunde Freiwillige verabreicht, ohne dass unerwünschte Symptome auftraten.

Für eine Überdosierung mit PREZISTA gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit PREZISTA besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, wie z. B. Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Bei entsprechender Indikation kann eine Elimination des nicht resorbierten Wirkstoffs durch Erbrechen oder Magenspülung 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, ATC-Code: J05AE10.

Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease ( $K_i$ -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  $\mu$ M bis > 100  $\mu$ M für eine 50-prozentige Zelltoxizität. In Anwesenheit von menschlichem Serum erhöht sich der  $EC_{50}$ -Wert von Darunavir um einen medianen Faktor von 5,4.

Darunavir zeigte eine synergistische antivirale Wirkung bei Untersuchungen in Kombination mit den Proteasehemmern Ritonavir, Nelfinavir oder Amprenavir und eine additive antivirale Wirkung bei Untersuchungen in Kombination mit den Proteasehemmern Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Atazanavir oder Tipranavir sowie den N(t)RTIs Zidovudin, Zalcitabin, Didanosin, Stavudin, Abacavir, Emtricitabin oder Tenofovir und den NNRTIs Nevirapin, Delavirdin oder Efavirenz sowie dem Fusionshemmer Enfuvirtid. Ein Antagonismus zwischen Darunavir und diesen antiretroviralen Mitteln wurde nicht beobachtet.



**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 50fach), hatten 2 bis 4 Aminosäure-Substitutionen im Protease-Gen. An der Identifizierung der Determinanten für eine verminderte Empfindlichkeit dieser Viren gegen Darunavir wird derzeit geforscht. Die *In-vitro*-Selektion von Darunavir-resistenten HIV-1-Viren (Bereich: 53- bis 64fache Veränderungen der EC<sub>50</sub>-Werte [FC]) aus 9 HIV-1-Stämmen mit multiplen PI-Resistenz-assoziierten Mutationen (RAMs) zeigte, dass *in vitro* mindestens 8 unter Darunavir selektierte Mutationen der HIV-1 Protease erforderlich waren, um das Virus gegen Darunavir resistent zu machen (FC > 10).

In einer gepoolten Analyse der POWER-1-, -2- und -3- (siehe Abschnitt Klinische Erfahrung) sowie DUET-1- und -2- (TMC125-C206 und TMC125-C216) Studien handelte es sich bei den identifizierten Aminosäure-Substitutionen, die sich unter PREZISTA mit Ritonavir (600/100 mg 2 x täglich) bei ≥ 20 % der Isolate von Probanden mit virologischem Rebound-Versagen bildeten, um V32I, I54L und L89V. Die Aminosäure-Substitutionen V11I, I13V, L33F, I50V und F53L traten bei 10 bis 20 % der Isolate auf. Aminosäure-Substitutionen, die sich bei 5 bis 10 % der Isolate entwickelten, waren L10F, I15V, M36L, K43T, M46I, I47V, A71I, G73S, T74P, L76V, V82I und I84V.

Von den aus Patienten mit virologischem Versagen aufgrund des Rebounds aus der PREZISTA/rtv 600/100 mg 2 x täglich-Gruppe der POWER- und DUET-Studien isolierten Viren entwickelten 85 % derjenigen, die gegen Darunavir zu Studienbeginn empfindlich waren, eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Darunavir während der Behandlung. In der gleichen Patientengruppe blieben 71 % der Viren, die zu Studienbeginn gegen Tipranavir empfindlich waren, auch nach der Behandlung empfindlich.

**Kreuzresistenz**

Darunavir besitzt eine < 10fach verminderte Empfindlichkeit in Bezug auf 90 % von 3.309 klinischen Isolaten mit Resistenz gegen Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und/oder Tipranavir; dies zeigt, dass Viren mit einer Resistenz gegen die meisten PIs dennoch auf Darunavir empfindlich sind.

**Klinische Erfahrung**

**Erwachsene Patienten**

**Wirksamkeit von PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir bei nicht-vorbehandelten Patienten**  
Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit von Darunavir zusammen mit 100 mg Ritonavir bei nicht-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten vor.

**Wirksamkeit von PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir bei vorbehandelten Patienten**

Die Nachweise für die Wirksamkeit von PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg 2 x tgl.) bei vorbehandelten Patienten basieren auf der 48-Wochen-Analyse der Phase III-Studie TITAN mit antiretroviral vorbehandelten Lopinavir-naiven Patienten und auf den Analysen der 96-Wochen-Daten aus den Phase IIb-Studien POWER 1, 2 und 3 bei Patienten mit einem hohen Grad an PI-Resistenz.

**TITAN** ist eine laufende randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, in der PREZISTA, zusam-

Tabelle 3: TITAN-Studie

Behandlungserfolg	TITAN		
	PREZISTA/rtv 600/100 mg 2 x tgl. + OBR N = 298	Lopinavir/rtv 400/100 mg 2 x tgl. + OBR N = 297	Behandlungsunterschied (95 % Konfidenzintervall der Differenz)
HIV-1 RNA < 400 Kopien/ml <sup>a</sup>	228 (76,5 %)	199 (67,0 %)	9,5 % (2,3; 16,7) <sup>b</sup>
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>	211 (70,8 %)	179 (60,3 %)	10,5 % (2,9; 18,1 %) <sup>b</sup>
HIV-1 RNA Mittlere log Veränderung gegenüber Baseline (log <sub>10</sub> Kopien/ml) <sup>c</sup>	- 1,95	- 1,72	- 0,23 <sup>d</sup> (- 0,44; - 0,02) <sup>b</sup>
CD4+ -Zellzahl Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

<sup>b</sup> Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

<sup>c</sup> NC = F

<sup>d</sup> Differenz der Mittelwerte

men mit Ritonavir (600/100 mg 2 x tgl.) mit Lopinavir/Ritonavir (400/100 mg 2 x tgl.), bei behandelungserfahrenen Lopinavir-naiven HIV-1 infizierten erwachsenen Patienten verglichen wird. Beide Studienarme hatten eine optimierte Hintergrundtherapie (OBR), bestehend aus mindestens 2 antiretroviralen Substanzen (NRTIs mit oder ohne NNRTIs). Zu Studienbeginn (Baseline) betrug die mittlere Plasma-HIV-1 RNA 4,33 log<sub>10</sub> Kopien/ml und die mediane CD4+-Zellzahl 235 x 10<sup>6</sup> Zellen/l (im Bereich 3 - 831 x 10<sup>6</sup> Zellen/l) im PREZISTA/Ritonavir-Arm.

Tabelle 3 (siehe oben) zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen-Analyse der TITAN-Studie.

Nicht-Unterlegenheit bezüglich virologischen Ansprechens, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1 RNA-Wert < 400 Kopien/ml im Plasma, konnte für beide, „Intent-To-Treat“- und „On Protocol“-Populationen nachgewiesen werden (bezogen auf die gewählte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12 %).

**POWER 1 und POWER 2** sind randomisierte, kontrollierte Studien, die jeweils aus einem ersten Teil zur Dosisfindung und einem zweiten Langzeit-Teil bestehen, in dem alle für PREZISTA zusammen mit Ritonavir 100 mg randomisierten Patienten die empfohlene Dosierung von 600/100 mg 2 x täglich erhielten.

Bei den HIV-1-infizierten Patienten, die in diese Studien aufgenommen werden konnten, war zuvor ein Therapieversagen bei mehr als einem PI enthaltenden Therapieregime aufgetreten. PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir plus einer optimierten Basisbehandlung (optimised background regimen, OBR) wurde verglichen mit einer Kontrollgruppe, die mit einem vom Prüfarzt ausgewählten Therapieschema bestehend aus PI(s) plus OBR behandelt wurde. Die OBR bestand aus mindestens 2 NRTIs mit oder ohne Enfuvirtid (ENF).

**POWER 3:** Zusätzliche Daten zur Wirksamkeit von PREZISTA zusammen mit Ritonavir 600/100 mg 2 x täglich mit einer optimierten Basisbehandlung (OBR) wurden bei vergleichbar vorbehandelten Patienten gewonnen, die an der nicht randomisierten Studie TMC114-C215 teilnahmen. Es galten die gleichen Einschlusskriterien wie für POWER 1 und POWER 2 und die Baseline-Charakteristika waren vergleichbar.

Tabelle 4 (siehe Seite 10) zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen-Auswertungen für die empfohle-

ne 600-mg-Dosierung von PREZISTA zusammen mit Ritonavir 100 mg 2 x täglich aus den kombinierten POWER-1- und POWER-2-Studien sowie aus der Auswertung der POWER-3-Studie.

Eine Auswertung der Behandlungsdaten der drei POWER-Studien bis zur 96. Woche zeigte anhaltende antivirale Effektivität und immunologische Vorteile. Die Behandlung mit PREZISTA, zusammen mit Ritonavir eingenommen (600/100 mg 2 x täglich), führte zu einer Responderate von 56,5 % (POWER 1 und 2) und 52,2 % (POWER 3) mit einer Abnahme der HIV RNA um mindestens 1 log<sub>10</sub> gegenüber dem Ausgangswert, 38,9 % (POWER 1 und 2) und 42,1 % (POWER 3) der Probanden mit einer HIV RNA < 50 Kopien/ml und 49,6 % (POWER 1 und 2) und 50,0 % (POWER 3) der Probanden mit einer HIV RNA < 400 Kopien/ml. Die mittlere Abnahme der HIV RNA gegenüber dem Ausgangswert betrug 1,58 (POWER 1 und 2) und 1,43 (POWER 3) log<sub>10</sub> Kopien/ml, und ein mittlerer Anstieg der CD4+-Zellen von 133 x 10<sup>6</sup> Zellen/l (POWER 1 und 2) und 103 x 10<sup>6</sup> Zellen/l (POWER 3) wurde beobachtet. Von den 206 Probanden, die in der 48. Woche mit kompletter Virus-suppression (< 50 Kopien/ml) ansprachen, blieben 177 Patienten (86 % der Responder in Woche 48) auch in der 96. Woche Responder.

**Baseline-Genotyp/Phänotyp und virologischer Behandlungserfolg**

In einer gepoolten Analyse der 600/100 mg 2 x täglich-Gruppen der POWER- und DUET-Studien wurde bei Baseline das Vorliegen von 3 oder mehr der Mutationen V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V oder L89V mit einer verminderten virologischen Ansprechrate auf PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir assoziiert. Das Vorhandensein dieser individuellen Mutationen war mit durchschnittlich 13 bis 15 PI-Resistenz-assoziierten Mutationen aus der IAS-USA Mutationenliste vergesellschaftet. Zu Behandlungsbeginn wurden bei nur 4 % der geringgradig vorbehandelten Patienten (TITAN) drei oder mehr dieser Mutationen gefunden.

Siehe Tabelle 5 (auf Seite 10)

Der Darunavir-Phänotyp bei Baseline (Veränderung der Empfindlichkeit in Relation zur Referenz) erwies sich als ein prädiktiver Faktor für den virologischen Behandlungserfolg.

Siehe Tabelle 6 (auf Seite 10)

*Kinder ab 6 Jahre und Jugendliche*

DELPHI ist eine offene Phase II-Studie in der die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 80 ART-erfahrenen HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mindestens 20 kg wiegend evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten PREZISTA/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht). Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1 RNA-Viruslast von mindestens 1,0 log<sub>10</sub> versus Baseline definiert.

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

Siehe Tabelle 7 auf Seite 11

Gemäß dem TLOVR-Algorithmus, der um nicht-virologisches Versagen korrigiert wurde, erfuhr 24 (30,0 %) der Studienteilnehmer virologisches Versagen, wovon 17 (21,3 %) Studienteilnehmer Rebounder und 7 (8,8 %) Studienteilnehmer Non-Responder waren.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Darunavir mit gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wurden an gesunden erwachsenen Freiwilligen sowie an HIV-infizierten Patienten untersucht. Die Darunavir-Exposition war bei den HIV-infizierten Patienten höher als bei den gesunden Probanden. Die höhere Darunavir-Exposition bei HIV-infizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden erklärt sich möglicherweise durch die höheren Konzentrationen von alpha-1-saurem Glycoprotein (AAG) bei HIV-Infizierten, welche zu einer stärkeren Anbindung von Darunavir an Plasma-AAG und somit zu höheren Plasmakonzentrationen führen. Darunavir wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. Ritonavir hemmt CYP3A, was zu einem beträchtlichen Anstieg der Darunavir-Plasmakonzentration führt.

Resorption

Darunavir wurde bei oraler Anwendung rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von Darunavir wird in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir im Allgemeinen innerhalb von 2,5 - 4,0 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit bei alleiniger Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Darunavir betrug ca. 37 % und stieg durch die Gabe von 100 mg Ritonavir 2 x täglich auf 82 % an. Die allgemeine pharmakokinetische Verstärkungswirkung von Ritonavir zeigte sich in einer ca. 14fachen Zunahme der systemischen Darunavir-Exposition bei oraler Gabe einer 600-mg-Einzeldosis Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir 2 x täglich (siehe Abschnitt 4.4). Bei Einnahme ohne Nahrung liegt die relative Bioverfügbarkeit von Darunavir in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir um 30 % niedriger als bei Einnahme mit Nahrung. Deshalb sollten PREZISTA-Tabletten zusammen mit Ritonavir und mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die Darunavir-Verfügbarkeit.

Tabelle 4: POWER-Studien

	Kombinierte Daten aus POWER 1 und POWER 2			POWER 3
	Ergebnisse in Woche 48			
<i>Baseline-Merkmale</i>				
Mittlerer Plasma-HIV-1RNA-Wert	4,61 log <sub>10</sub> Kopien/ml (Prezista/Ritonavir) 4,49 log <sub>10</sub> Kopien/ml (Kontrolle)			4,58 log <sub>10</sub> Kopien/ml
Mediane CD4+ - Zellzahl	153 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l (Prezista/Ritonavir) 163 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l (Kontrolle)			120 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l
<i>Behandlungserfolg</i>	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg 2 x täglich n = 131	Kontrolle n = 124	Behandlungs- unterschied	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg 2 x täglich n = 334
HIV-1 RNA log <sub>10</sub> Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (log <sub>10</sub> Kopien/ml) <sup>a</sup>	- 1,69	- 0,37	- 1,32 (- 1,58; - 1,05) <sup>d</sup>	- 1,62
CD4+ -Zellzahl Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>d</sup>	105
HIV RNA ≥ 1 log <sub>10</sub> unter Baseline <sup>c</sup>	81 (61,8 %)	20 (16,1 %)	45,7 % (35,0 %; 56,4 %)	196 (58,7 %)
HIV RNA < 400 Kopien/ml <sup>c</sup>	72 (55,0 %)	18 (14,5 %)	40,4 % (29,8 %; 51,1 %) <sup>d</sup>	183 (54,8 %)
HIV RNA < 50 Kopien/ml <sup>c</sup>	59 (45,0 %)	14 (11,3 %)	33,7 % (23,4 %; 44,1 %) <sup>d</sup>	155 (46,4 %)

<sup>a</sup> Non-completer wird als „Versager“ gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt

<sup>b</sup> „Last Observation Carried Forward“-Bewertung

<sup>c</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

<sup>d</sup> 95 % Konfidenzintervall.

Tabelle 5: Ansprechrate (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24) auf PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg 2 x täglich) nach Baseline-Genotyp\* und unter Anwendung von Enfuvirtid (ENF): „As treated“-Analyse der POWER- und DUET-Studien

Anzahl der Mutationen bei Baseline*	Alle Patienten % n/N	Patienten mit keiner/nicht-naiver Anwendung von ENF % n/N	Patienten mit naiver Anwendung von ENF % n/N
Alle Bereiche	45 % 455/1.014	39 % 290/741	60 % 165/273
0 - 2	54 % 359/660	50 % 238/477	66 % 121/183
3	39 % 67/172	29 % 35/120	62 % 32/52
≥ 4	12 % 20/171	7 % 10/135	28 % 10/36

\* Anzahl der Mutationen aus der Liste der Mutationen, die in Zusammenhang mit einer verminderten Ansprechrate auf PREZISTA/Ritonavir stehen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V oder L89V)

Tabelle 6: Ansprechrate (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24) auf PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg 2 x täglich) nach dem Darunavir-Phänotyp bei Baseline unter Anwendung von Enfuvirtid: „As treated“-Analyse der POWER- und DUET-Studien.

Darunavir-Phänotyp bei Baseline	Alle Patienten % n/N	Patienten mit keiner/nicht-naiver Anwendung von ENF % n/N	Patienten mit naiver Anwendung von ENF % n/N
Alle Bereiche	45 % 455/1.014	39 % 290/741	60 % 165/273
≤ 10	55 % 364/659	51 % 244/477	66 % 120/182
10 - 40	29 % 59/203	17 % 25/147	61 % 34/56
> 40	8 % 9/118	5 % 5/94	17 % 4/24

Verteilung

Darunavir wird zu ca. 95 % an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das Alpha-1-saure Glycoprotein im Plasma.

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

Metabolisierung

*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 alle eine Aktivität, die um mindestens das Zehnfache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

Ausscheidung

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 PopulationenPädiatrische Patienten

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

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  $\geq 65$ ) (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 signifi-

Tabelle 7: DELPHI-Studie

DELPHI	
<i>Baseline-Erkrankungsmerkmale</i>	
Mittlerer Plasma-HIV-1-RNA-Wert	4,64 log <sub>10</sub> Kopien/ml
Mediane CD4+ -Zellzahl	330 x 10 <sup>6</sup> Zellen/l
<i>Behandlungserfolg in Woche 48</i>	
PREZISTA/Ritonavir N = 80	
HIV-1 RNA $\geq 1$ log <sub>10</sub> unter Baseline <sup>a</sup>	52 (65,0 %)
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>	38 (47,5 %)
HIV-1 RNA < 400 Kopien/ml <sup>a</sup>	47 (58,8 %)
HIV-1 RNA log <sub>10</sub> Mittlere Veränderung gegenüber Baseline <sup>b</sup>	- 1,81
CD4 +-Zellzahl Mittlere Veränderung gegenüber Baseline <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

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

kante 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 x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Probanden mit leichter (Child-Pugh-Klasse A,  $n = 8$ ) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B,  $n = 8$ ) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Probanden 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).

**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 Inzellularfibrose 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 ma-

temaler Toxizität vermindert. Ansonsten ergaben sich keine Auswirkungen auf Paarungsverhalten und Fertilität bei Darunavir-Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag und Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs (AUC = 0,5fach) bei der klinisch empfohlenen Dosierung. Bis zu den selben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in Kombination mit Ritonavir bei Mäusen eine Teratogenität. Die Expositionen lagen jeweils unterhalb des humantherapeutischen Bereichs bei der empfohlenen klinischen Dosierung. In einer Untersuchung zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten führte Darunavir sowohl mit als auch ohne Ritonavir zu einer vorübergehenden Abnahme des Zuwachses an Körpergewicht bei den Nachkommen vor der Entwöhnung, und es kam zu einem verspäteten Öffnen der Augen und Ohren. In Kombination mit Ritonavir verursachte Darunavir eine Abnahme der Zahl an Jungtieren, die den Schreckreflex an Tag 15 der Laktation zeigten und zu einer verminderten Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte ausgelöst über die Aufnahme der aktiven Substanz über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23. - 26. Lebenstag erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebenstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebenstagen war die Exposition vergleichbar mit der in adulten Ratten. Die erhöhte Exposition beruhte wahrscheinlich, zumindestens teilweise, auf der Unausgereiftheit der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme bei juvenilen Ratten. Es wurde keine behandlungsbedingte Mortalität bei juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebenstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23. - 50. Lebenstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulten Ratten. Wegen Unsicherheiten bezüglich des Entwicklungsgrades der Blut-Hirn-Schranke und der Leberenzyme beim Menschen, ist PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren anzuwenden.

Das kanzerogene Potential von Darunavir wurde durch Verabreichung an Mäusen und Ratten über eine Magensonde über bis zu 104 Wochen untersucht. Mäusen wurden tägliche Dosen von 150, 450 und 1.000 mg/kg verabreicht und Ratten wurden Dosen von 50, 150 und 500 mg/kg verabreicht. Es wurden bei Männchen und Weibchen beider Spezies dosisabhängige Steigerungen der Inzidenz hepatozellulä-

rer 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 Schilddrüsenumoren 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 0,7fachen (Maus) und dem 0,7- und 1fachen (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  
kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol – teilhydrolysiert  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Gelborange S (E 110)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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-Plastikflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu je 60 Tabletten mit kindersicherem Verschluss aus Polypropylen (PP).  
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

## 7a. Parallelvertrieben und umgepackt

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/002

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
12. Februar 2007  
Datum der letzten Verlängerung:  
12. Februar 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2009

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.