

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 400 mg Darunavir (als Ethanolat).

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

Die 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 400 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2):

- Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten (ART-naïven) Erwachsenen.
- Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei ART-erfahrenen Erwachsenen ohne Darunavir-Resistenzassoziierte Mutationen (DRV-RAMs) mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD4⁺-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-erfahrenen Erwachsenen 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, Art und Dauer 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 ärztliche Anweisung die Dosierung zu ändern oder die Therapie abzubrechen.

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.

Die Patienten sollten angewiesen werden,

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

Erwachsene

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) Patienten

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

Vorbehandelte (ART-erfahrene) Patienten

Die empfohlene Dosierung ist wie folgt:

- Für ART-erfahrene Patienten ohne Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenzassoziiert 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 Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen angewendet werden.
- Für jeden anderen ART-erfahrenen 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg oder 600 mg Tabletten).

* DRV-RAMs: V111, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V and L89V

Kinder und Jugendliche

PREZISTA ist bei ART-naïven Kindern und Jugendlichen nicht indiziert. Zu Dosierungsempfehlungen für ART-erfahrene Kinder und Jugendliche siehe Fachinformation zu PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg und 600 mg Tabletten.

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 Leberfunktions-

störung (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).

Falls eine 800/100 mg Dosis PREZISTA/Ritonavir vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 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 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 15-stündigen Halbwertszeit von Darunavir in Gegenwart von Ritonavir und dem empfohlenen Dosierungsintervall von ca. 24 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, Bepridril, Chinidin, systemisches Lidocain), Alfuzosin, Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin), Ergotaminderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethergometrin), 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)], Sildenafil (wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewandt) 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.

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

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

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

Darunavir bindet überwiegend an α 1-saures Glykoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig, was auf eine Bindungssättigung hinweist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneimittel, die auch stark an α 1-saures Glykoprotein binden, aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden (siehe Abschnitt 4.5).

ART-erfahrene Patienten – einmal tägliche Dosierung

Bei ART-erfahrenen Patienten mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs) oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder einer CD4⁺-Zellzahl von $< 100 \times 10^6$ Zellen/l sollte PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Wirksamkeit und Sicherheit von PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBR) zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei ART-erfahrenen Erwachsenen ohne Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) wurde in einer Studie mit einer Dauer von 48 Wochen ermittelt. In dieser Population wurden Kombinationen mit einer anderen 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).

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).

Schwere Hautreaktionen

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 3.063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4% der Patienten berichtet. Ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde selten ($< 0,1\%$) beschrieben; Toxische Epidermale Nekrolyse wurde nach Markteinführung berichtet. Setzen Sie PREZISTA/rtv sofort ab, wenn sich Zeichen oder Symptome einer schweren Hautreaktion entwickeln. Diese können mit schweren Hautausschlägen oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasen, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Hepatitis und/oder Eosinophilie verbunden sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

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

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

Hepatotoxizität

Es wurde über Arzneimittel-induzierte Hepatitis (z. B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter PREZISTA/rtv berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 3.063) wurde Hepatitis bei 0,5% der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit PREZISTA/rtv erhielten, berichtet. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, inklusive chronisch aktiver Hepatitis B oder C, haben ein erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen einschließlich schwerer und potenziell tödlicher Wirkungen 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/rtv durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT soll bei Patienten mit zugrunde liegender

chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der PREZISTA/rtv Behandlung.

Wenn es bei Patienten, die PREZISTA/rtv 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 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 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 Langzeitauswirkungen 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.

Immunkonstitutionssyndrom

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.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

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

Efavirenz in Kombination mit PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/rtv kombiniert werden muss, sollte eine Dosierung von PREZISTA/rtv 600/100 mg zweimal täglich verwendet werden. Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 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 PGP behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Darunavir und Ritonavir sind beide Inhibitoren der CYP3A-Isoform. Die gleichzeitige Gabe von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP3A 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 CYP3A 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, Alfuzosin, Terfenadin, Sildenafil (wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie an-

gewandt), oral angewendetes Midazolam, Triazolam, Cisaprid, Pimozid, Sertindol, Simvastatin, Lovastatin und die Mutterkornalkaloide (z. B. Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylethergometrin) (siehe Abschnitt 4.3).

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

Eine klinische „Cocktail-Studie“, in der eine Kombination von Arzneimitteln, die über die Cytochrome CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert werden, eingesetzt wurde, zeigte in Gegenwart von PREZISTA/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 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 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 der unten stehenden Tabelle beschrieben.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Darunavir/ Ritonavir und antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nach-

folgender 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. Mehrere der Interaktionsstudien (die mit # in der unten stehenden Tabelle markiert sind) wurden mit niedrigeren Dosen Darunavir als empfohlen oder mit einem

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

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↓ 9% Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↓ 16% Darunavir AUC ↔ Darunavir C _{min} ↔ Darunavir C _{max} ↔	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich. Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von PREZISTA/Ritonavir mit Essen eingenommen werden.
Tenofovir 300 mg einmal täglich	Tenofovir AUC ↑ 22% Tenofovir C _{min} ↑ 37% Tenofovir C _{max} ↑ 24% #Darunavir AUC ↑ 21% #Darunavir C _{min} ↑ 24% #Darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ Tenofovir durch den Effekt des MDR1-Transports in den Nierentubuli)	Wird Tenofovir mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege der anderen NRTIs (Zidovudin, Emtricitabin, Stavudin und Lamivudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, dessen Metabolisierung nicht durch CYP450 vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Nicht-Nukleosidische 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-Hemmung) (↓ 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/rtv 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C _{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/rtv kombiniert werden muss, sollte PREZISTA/rtv 600/100 mg zweimal täglich verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin 100 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 37% Etravirin C _{min} ↓ 49% Etravirin C _{max} ↓ 32% Darunavir AUC ↑ 15% Darunavir C _{min} ↔ Darunavir C _{max} ↔	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden.

<p>Nevirapin 200 mg zweimal täglich</p>	<p>Nevirapin AUC ↑ 27% Nevirapin C_{min} ↑ 47% Nevirapin C_{max} ↑ 18% #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Hemmung)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich.</p>
<p>Rilpivirin 150 mg einmal täglich</p>	<p>Rilpivirin AUC ↑ 130% Rilpivirin C_{min} ↑ 178% Rilpivirin C_{max} ↑ 79% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 11% Darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.</p>
<p>Proteaseinhibitoren (PIs) - ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †</p>		
<p>Atazanavir 300 mg einmal täglich</p>	<p>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.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.</p>
<p>Indinavir 800 mg zweimal täglich</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich</p>	<p>#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.</p>	<p>Eine kombinierte Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.</p>

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 PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir 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	Die Dosierung von Maraviroc sollte 150 mg zweimal täglich betragen, bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin 0,4 mg Einzeldosis	Digoxin AUC ↑ 61% Digoxin C _{min} ND Digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ Digoxin durch eine vermutliche Pgp-Hemmung)	Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin empfiehlt sich, bei mit Darunavir/Ritonavir behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin AUC ↑ 57% Clarithromycin C _{min} ↑ 174% Clarithromycin C _{max} ↑ 26% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C _{min} ↑ 1% #Darunavir C _{max} ↓ 17% 14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Hemmung und mögliche Pgp-Hemmung)	Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten.
ANTIKOAGULANTIEN		
Warfarin	Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beeinflusst werden.	Im Falle einer Kombination von Warfarin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
ANTIKONVULSIVA		
Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir senken. (Induktion der CYP450-Enzyme)	PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden.

<p>Carbamazepin 200 mg zweimal täglich</p>	<p>Carbamazepin AUC ↑ 45% Carbamazepin C_{min} ↑ 54% Carbamazepin C_{max} ↑ 43% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 15% Darunavir C_{max} ↔</p>	<p>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.</p>
<p>ANTIMYKOTIKA</p>		
<p>Voriconazol</p>	<p>Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme durch Ritonavir)</p>	<p>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.</p>
<p>Ketoconazol 200 mg zweimal täglich</p>	<p>Ketoconazol AUC ↑ 212% Ketoconazol C_{min} ↑ 868% Ketoconazol C_{max} ↑ 111% #Darunavir AUC ↑ 42% #Darunavir C_{min} ↑ 73% #Darunavir C_{max} ↑ 21% (CYP3A-Hemmung)</p>	<p>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.</p>
<p>Itraconazol</p>	<p>Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Itraconazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Darunavir ansteigen. Gleichzeitig kann sich die Plasmakonzentration von Itraconazol durch Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir erhöhen. (CYP3A-Hemmung)</p>	<p>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.</p>
<p>Clotrimazol</p>	<p>Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Darunavir ansteigen. Darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell)</p>	<p>Ist eine gleichzeitige Anwendung von Clotrimazol erforderlich, so ist Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.</p>
<p>GICHTTHERAPEUTIKA</p>		
<p>Colchicin</p>	<p>Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Exposition von Colchicin ansteigen.</p>	<p>Bei Patienten mit normaler Nierenoder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir notwendig ist. Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sollten Colchicin nicht zusammen mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erhalten (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>TUBERKULOSTATIKA</p>		
<p>Rifampicin</p>	<p>Nicht untersucht. Rifampicin ist ein starker CYP3A-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 Dosierung anderer Protease-Hemmer in Kombination mit Ritonavir zu begegnen, wurden sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet. (CYP450 Enzyminduktion)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

<p>Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag</p>	<p>Rifabutin AUC** ↑ 55% Rifabutin C_{min}** ↑ ND Rifabutin C_{max}** ↔ Darunavir AUC ↑ 53% Darunavir C_{min} ↑ 68% Darunavir C_{max} ↑ 39%</p> <p>** Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit)</p> <p>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-Desacetylrifabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit) um das 1,6-fache erhöht, während die C_{max} vergleichbar blieb.</p> <p>Daten zum Vergleich mit einer 150 mg einmal täglichen Vergleichsdosierung fehlen.</p> <p>(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.</p>	<p>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 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.</p> <p>Basierend auf dem Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von PREZISTA/Ritonavir.</p> <p>Diese Dosisreduktion um 75% ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen).</p>
<p>BENZODIAZEPINE</p>		
<p>Midazolam</p>	<p>Nicht untersucht. Midazolam wird weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit PREZISTA/Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen.</p> <p>Basierend auf den Daten anderer CYP3-A-Inhibitoren ist zu erwarten, dass die Midazolam-Plasmakonzentration nach oraler Anwendung von Midazolam bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir signifikant erhöht ist.</p> <p>Die gemeinsame Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit PREZISTA/Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.</p>	<p>PREZISTA/Ritonavir darf 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. 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.</p>
<p>CALCIUMANTAGONISTEN</p>		
<p>Felodipin Nicardipin Nifedipin</p>	<p>Nicht untersucht. Bei Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Calciumantagonisten zu rechnen. (CYP3A-Hemmung)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.</p>

KORTIKOSTEROIDE		
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 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 Fluticason zu erwarten. Systemische kortikosteroide 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 Kortikosteroiden (z. B. Budesonid) auftreten, die über den P450-3A-Weg verstoffwechselt werden. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Glukokortikoiden wird 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 CYP3A 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.
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Darunavir verringern. (CYP3A-Induktion)	Systemisches Dexamethason sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Bosentan ansteigen.	Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden.
ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol Norethisteron 35µg/1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↓ 44% Ethinylestradiol C _{min} ↓ 62% Ethinylestradiol C _{max} ↓ 32% Norethisteron AUC ↓ 14% Norethisteron C _{min} ↓ 30% Norethisteron C _{max} ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.
DIREKT WIRKENDE HEPATITIS C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
NS3-4A-Inhibitoren		
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden	Telaprevir AUC ↓ 35% Telaprevir C _{min} ↓ 32% Telaprevir C _{max} ↓ 36% Darunavir AUC ₁₂ ↓ 40% Darunavir C _{min} ↓ 42% Darunavir C _{max} ↓ 40%	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Telaprevir wird nicht empfohlen.
Boceprevir 800 mg dreimal täglich	Boceprevir AUC ↓ 32% Boceprevir C _{min} ↓ 35% Boceprevir C _{max} ↓ 25% Darunavir AUC ↓ 44% Darunavir C _{min} ↓ 59% Darunavir C _{max} ↓ 36% Ritonavir AUC ↓ 27% Ritonavir C _{min} ↓ 45% Ritonavir C _{max} ↔ 13%	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Boceprevir wird nicht empfohlen.

PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir verringert. (CYP450-Induktion)	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten.
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER		
Lovastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir deutlich erhöhen. (CYP3A-Hemmung)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↑ 3-4 fach Atorvastatin C _{min} ↑ ≈5,5-10 fach Atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 fach #Darunavir	Soll Atorvastatin gleichzeitig mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden.
Pravastatin 40 mg Einzeldosis	Pravastatin AUC ↑ 81%* Pravastatin C _{min} ND Pravastatin C _{max} ↑ 63% * eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der Studienteilnehmer beobachtet	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
Rosuvastatin 10 mg einmal täglich	Rosuvastatin AUC ↑ 48% † Rosuvastatin C _{max} ↑ 144% † † basierend auf publizierten Daten	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Cyclosporin Sirolimus Tacrolimus	Nicht untersucht. 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.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.

NARKOTIKA / BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT		
Methadon individuelle Dosisanpassung von 55 mg bis 150 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↓ 16% R(-) Methadon C _{min} ↓ 15% R(-) Methadon C _{max} ↓ 24%	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit PREZISTA/Ritonavir begonnen wird. Aufgrund der Induktion des Metabolismus durch Ritonavir kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum trotzdem eine höhere Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.
Buprenorphin/Naloxon 8/2 mg–16/4 mg einmal täglich	Buprenorphin AUC ↓ 11% Buprenorphin C _{min} ↔ Buprenorphin C _{max} ↓ 8% Norbuprenorphin AUC ↑ 46% Norbuprenorphin C _{min} ↑ 71% Norbuprenorphin C _{max} ↑ 36% Naloxon AUC ↔ Naloxon C _{min} ND Naloxon C _{max} ↔	Die klinische Relevanz der Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter bei Norbuprenorphin wurde bisher nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA/Ritonavir dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion 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 gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Hemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen.	Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol 20 mg einmal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

SELEKTIVE SEROTONIN-REUPTAKE-INHIBITOREN (SSRIs)		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin AUC ↓ 39% Paroxetin C _{min} ↓ 37% Paroxetin C _{max} ↓ 36% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von SSRIs und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir empfiehlt sich für den SSRI eine Dosisstratagem 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.
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} ↔	

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft

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

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

Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Das allgemeine Sicherheitsprofil von PREZISTA basiert auf allen verfügbaren Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung und entspricht den untenstehenden Daten.

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 1.968 vorbehandelte Studienteilnehmer, die die Therapie mit PREZISTA/rtv 600/100 mg zweimal täglich begonnen haben) trat bei 49,5% der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung auf. Die mittlere Gesamtbehandlungsdauer der Studienteilnehmer war 48,58 Wochen. Für ART-naïve Patienten beachten Sie die Informationen unterhalb der Tabelle. Die am häufigsten in klinischen Studien und als Spontanberichte berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö, Immunrekonstitutionssyndrom, Übelkeit, Pyrexie und Hautausschlag. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen sind Diarrhö, Hepatitis, Immunrekonstitutionssyndrom, Pyrexie und Hautausschlag.

b. Tabellarische Zusammenfassung 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In der 96-Wochen-Analyse war das Sicherheitsprofil von PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich bei ART-naïven Studienteilnehmern ähnlich dem von PREZISTA/rtv 600/100 mg zweimal täglich bei ART-erfah-

renen 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/rtv 800/100 mg einmal täglich wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde identifiziert.

c. 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.

Lipodystrophie

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

Muskuloskeletale Störungen

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

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung bei erwachsenen Patienten

SOC Häufigkeits- kategorie	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Gelegentlich	Herpes simplex
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Eosinophilenzahl erhöht, Leukopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Immunkonstitutionssyndrom ^{1,2} , (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
Gelegentlich	Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig	Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipodystrophie, Lipoatrophie) ^{1,2} , Hypertriglyceridämie ^{1,2} , Hypercholesterinämie ^{1,2} , Hyperlipidämie ^{1,2}
Gelegentlich	Diabetes mellitus ^{1,2} , Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie ^{1,2} , Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Schlaflosigkeit
Gelegentlich	Depression, Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Angstzustände, Stimmungsveränderung, Schlafstörungen, anomale Träume, Alpträume, verminderte Libido, Unruhe
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerz, periphere Neuropathie, Schwindel
Gelegentlich	Synkope, Krampfanfall, Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Ageusie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit, Störungen des Schlafrhythmus
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Sehstörung, konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Drehschwindel
<i>Herzerkrankungen</i>	
Gelegentlich	akuter Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Sinusbradykardie, Tachykardie, Palpitationen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Hypertonie, Erröten
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhö, Halsirritation
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Diarrhö
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphtöse Stomatitis, Stomatitis, Würgereiz, Hämatemesis, Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht
Gelegentlich	Hepatitis ¹ , zytolytische Hepatitis ¹ , Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Hautausschlag ³ (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag) ^{1,2} , Pruritus
Gelegentlich	Angioödem, generalisierter Hautausschlag ^{1,2} , allergische Dermatitis, Urtikaria, Dermatitis, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Alopezie, Akne, seborrhoische Dermatitis, Hautläsionen, Xerodermie, trockene Haut, Nagelpigmentierung
Selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom ¹
Nicht bekannt	Toxisch Epidermale Nekrolyse ¹
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich	Myalgie ² , Osteonekrose ^{1,2} , Muskelspasmen, Muskelschwäche, musculoskelettale Steifigkeit, Arthritis, Arthralgie, Gelenksteife, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut ²
<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
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Gelegentlich	erektile Dysfunktion, Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig	Asthenie, Ermüdung (Fatigue)
Gelegentlich	Pyrexie, Brustschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Schüttelfrost, anomales Gefühl, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz, Trockenheit

¹ siehe Abschnitt 4.4

² siehe Abschnitt 4.8 c)

³ In klinischen Studien mit ART-vorbehandelten Patienten trat - ungeachtet der Kausalität - Hautausschlag unter Therapieregimen mit PREZISTA + Raltegravir häufiger auf als unter PREZISTA ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne PREZISTA. Hautausschlag, der von den 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).

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).

Immunkonstitutionssyndrom

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 residualen opportunistischen Erregern kommen (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).

d. 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.

e. 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).

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 Behand-

lung 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_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 EC₅₀-Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7 - 5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit EC₅₀-Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM. Diese EC₅₀-Werte liegen weit unter dem Konzentrationsbereich von 87 µM bis > 100 µM für eine 50-prozentige Zelltoxizität.

Resistenz

Die *In-vitro*-Selektion von Darunavir-resistenten Viren vom Wildtyp HIV-1 dauerte sehr lange (> 3 Jahre). Die selektierten Viren waren bei Darunavir-Konzentrationen oberhalb von 400 nM nicht wachstumsfähig. Viren, die unter diesen Bedingungen selektiert wurden und eine verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir aufwiesen (Bereich: 23- bis 50-fach), hatten 2 bis 4 Aminosäure-Substitutionen im Protease-Gen. An der Identifizierung der Determinanten für eine verminderte Empfindlichkeit dieser Viren gegen Darunavir wird derzeit geforscht.

Die Daten aus klinischen Studien bei ART-erfahrenen 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 (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten.

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

Virusisolate von Patienten mit virologischem Versagen aufgrund eines Rebounds unter PREZISTA/rtv 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 folgende Tabelle zeigt die Entstehung von Mutationen und den Verlust der Emp-

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich N=343	PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg zweimal täglich N=296	PREZISTA/rtv 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 entwickelten, n/N				
Primäre (majore) PI-Mutationen	0/10	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/10	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 zeigten, n/N				
PI				
Darunavir	0/10	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/10	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/10	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/10	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/10	1/58	0/40	0/23
Saquinavir	0/10	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/10	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

findlichkeit gegenüber PIs bei virologischen Versagern am Endpunkt der ARTEMIS-, ODIN- und TITAN-Studien.

Kreuzresistenz

Die Darunavir-FC lag unterhalb 10 bei 90% von 3.309 klinischen Isolaten mit Resistenz gegenüber Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir und/oder Tipranavir; dies zeigt, dass Viren mit einer Resistenz gegen die meisten PIs gegenüber Darunavir empfindlich bleiben. Bei den Fällen von virologischem Versagen in der ARTEMIS-Studie wurden keine Kreuzresistenzen mit anderen PIs beobachtet.

Klinische Ergebnisse

Erwachsene Patienten

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 wurde. In beiden Armen wurde zusätzlich eine feste Kombination aus Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich und Emtricitabin 200 mg einmal täglich verwendet.

Die Tabelle auf Seite 16 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-erfahrenen Patienten

ODIN ist eine randomisierte, offene Phase-

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

III-Studie, die PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich mit PREZISTA/rtv 600/100 mg zweimal täglich bei ART-erfahrenen 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. V111, V321, 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 auf Seite 17). Beide Arme verwendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von ≥ 2 NRTIs.

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/rtv 800/100 mg einmal täglich sollte bei ART-erfahrenen 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 x 10⁶ Zellen/l nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es stehen für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

Für zusätzliche Ergebnisse aus klinischen Studien bei ART-erfahrenen erwachsenen und pädiatrischen Patienten, beachten Sie die siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg oder 600 mg Tabletten.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat PREZISTA von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen mit einer HIV-Infektion entsprechend dem gebilligten pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) zurückgestellt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

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 zweimal täglich auf 82% an. Die allgemeine pharmakokinetische Verstärkungswirkung von Ritonavir zeigte sich in einer ca. 14-fachen Zunahme der systemischen Darunavir-Exposition bei oraler Gabe einer 600-mg-Einzeldosis Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

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

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/rtv 800/100 mg einmal täglich + OBR N=294	PREZISTA/rtv 600/100 mg zweimal täglich + OBR N=296	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml ^a Baseline HIV-1 RNA (Kopien/ml) < 100.000 ≥ 100.000	72,1% (212) 77,6% (198/255) 35,9% (14/39)	70,9% (210) 73,2% (194/265) 51,6% (16/31)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7)
Baseline CD4+ Zellzahl (x 10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100	75,1% (184/245) 57,1% (28/49)	72,5% (187/258) 60,5% (23/38)	2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1-Stamm Typ B Typ AE Typ C Andere ^c	70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3)
CD4+-Zellzahl Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10 ⁶ /l) ^d	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

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 ± 59,0 l (Mittelwert ± SD); zusammen mit 100 mg Ritonavir 2x täglich stieg der Wert auf 131 ± 49,9 l (Mittelwert ± 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 ¹⁴C-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten allesamt eine Aktivität, die um mindestens das Zehnfache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

Ausscheidung

Nach einer Dosis von 400/100 mg ¹⁴C-Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5% und im Urin ca. 13,9% der angewendeten ¹⁴C-Darunavir-Dosis nachweisbar. Unverändertes Darunavir machte ca. 41,2% bzw. 7,7% der angewendeten Dosis im Stuhl bzw. im Urin aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Darunavir betrug in Kombination mit Ritonavir ca. 15 Stunden. Die intravenöse Clearance betrug 32,8 l/h für Darunavir allein (150 mg) und 5,9 l/h in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir bei 74 therapieerfahrenen pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mindestens 20 kg wiegend zeigte, dass die verabreichten 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).

Ältere Patienten

Eine populationsspezifische 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 (siehe Abschnitt 4.4). Es lagen jedoch nur begrenzte Daten für Patienten über 65 Jahre vor.

Geschlecht

Die populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik ergab bei HIV-infizierten Frauen eine geringfügig höhere Darunavir-Exposition als bei Männern. Dieser Unterschied ist nicht klinisch relevant.

Nierenfunktionsstörung

Aus einer Stoffbilanz-Studie mit ¹⁴C-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 populationsspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min, n=20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Darunavir wird primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei 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 Inselzellularfibrose des Pankreas (nur bei männlichen Ratten). Beim Hund wurden bei Dosierungen, die der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosierung entsprachen, keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert und keine schwerwiegenden Toxizitäten beobachtet.

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

juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebenstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.-50. Lebenstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulten Ratten.

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

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

Kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat
Tablettenüberzug
Polyvinylalkohol – teilhydrolysiert
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Gelborange S (E110)

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. Parallel vertrieben und umgepackt:

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

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:
12. Februar 2009

10. STAND DER INFORMATION

April 2012

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

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