

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PREZISTA® 75 mg Filmtabletten  
PREZISTA® 150 mg Filmtabletten  
PREZISTA® 600 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

PREZISTA 75 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 75 mg Darunavir (als Ethanolat).

PREZISTA 150 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 150 mg Darunavir (als Ethanolat).

PREZISTA 600 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 600 mg Darunavir (als Ethanolat).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Jede Tablette enthält maximal 2,750 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

PREZISTA 75 mg Filmtabletten  
Filmtablette.  
Weiße, kapselförmige, 9,2 mm große Tablette mit Prägung „75“ auf der einen Seite und „TMC“ auf der anderen Seite.

PREZISTA 150 mg Filmtabletten  
Filmtablette.  
Weiße, ovale, 13,7 mm große Tablette mit Prägung „150“ auf der einen Seite und „TMC“ auf der anderen Seite.

PREZISTA 600 mg Filmtabletten  
Filmtablette.  
Orangefarbene, ovale, 21,1 mm große 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 bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) (siehe Abschnitt 4.2).

PREZISTA 75 mg, 150 mg und 600 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2):

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

Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Arzneimitteln zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

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

**ART-vorbehandelte erwachsene Patienten**

Die empfohlene Dosierung ist 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit dem Essen. PREZISTA 75 mg, 150 mg und 600 mg kann angewendet werden, um die Dosis von zweimal täglich 600 mg zu erreichen.

Die Anwendung der 75 mg und 150 mg Tabletten zur Erreichung der empfohlenen Dosis ist angebracht, wenn die Möglichkeit einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Farbstoffen besteht oder Schluckschwierigkeiten bei den 600 mg Tabletten vorliegen.

**Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) erwachsene Patienten**

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

**Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) pädiatrische Patienten (3 bis**

**17 Jahre und mindestens 15 kg Körpergewicht)**

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

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

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

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

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

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

Siehe Tabelle 2

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

Die alleinige Anwendung von 75 mg und 150 mg Tabletten oder der 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen zur Erreichung der

Tabelle 1

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

<sup>a</sup> Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Tabelle 2

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

<sup>a</sup> Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

empfohlenen Dosis von PREZISTA kann bei einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber spezifischen Farbstoffen angezeigt sein.

#### **Hinweis bei ausgelassenen Dosen**

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

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

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, sollte er so schnell wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA mit Ritonavir zusammen mit dem Essen einnehmen. Erbricht ein Patient mehr als 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels, braucht er bis zum nächsten regulär geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von PREZISTA mit Ritonavir einzunehmen.

#### Spezielle Patientengruppen

##### **Ältere Patienten**

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

##### **Leberfunktionsstörungen**

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

##### **Nierenfunktionsstörungen**

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

##### **Kinder und Jugendliche**

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

Die gewichtsbasierten Dosisregime von PREZISTA und Ritonavir sind in den Tabellen auf Seite 1 dargestellt.

#### **Schwangerschaft und postpartale Phase**

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

#### Art der Anwendung

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren wie zum Beispiel Rifampicin und PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

- Alfuzosin
- Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin
- Astemizol, Terfenadin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.5)
- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethergometrin)
- Elbasvir/Grazoprevir
- Cisaprid
- Dapoxetin
- Domperidon
- Naloxegol
- Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol (siehe Abschnitt 4.5)
- Triazolam, oral eingenommenes Midazolam (zur Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam siehe Abschnitt 4.5)
- Sildenafil – wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewandt, Avanafil
- Simvastatin, Lovastatin und Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5)
- Ticagrelor (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

PREZISTA muss immer oral mit niedrig dosiertem Ritonavir zur pharmakokinetischen Verstärkung und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Vor Aufnahme einer Therapie mit PREZISTA ist daher die Fachinformation von Ritonavir zu beachten.

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

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

#### ART-vorbehandelte Patienten – einmal tägliche Dosierung

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Schwangerschaft

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

#### Ältere Patienten

Da zur Anwendung von PREZISTA bei Patienten ab 65 Jahren nur begrenzte Informationen verfügbar sind, sollte PREZISTA bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, zumal bei diesen die Häufigkeit von Einschränkungen der Leberfunktion sowie von Begleiterkrankungen und anderen Therapien erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Schwere Hautreaktionen

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

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

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

Hepatotoxizität

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

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

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

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

Bluter

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Corticosteroidtherapie, 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.

Immunkonstruktionssyndrom

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

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

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

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

Efavirenz in Kombination mit geboostertem PREZISTA einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C<sub>min</sub> führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA kombiniert werden muss, sollte eine Dosierung von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

PREZISTA 600 mg Tabletten enthalten Gelborange S (E110), welches allergische Reaktionen hervorrufen kann.

PREZISTA 75 mg, 150 mg und 600 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**Arzneimittel, die durch Ritonavir-geboostertes Darunavir beeinflusst werden könnten**

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

Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir mit anderen Arzneimitteln, deren aktive Metabolite durch CYP3A gebildet werden, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen dieser aktiven Metabolite führen, wodurch deren therapeutische Wirkung verloren gehen kann (siehe Wechselwirkungstabelle unten).

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

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

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

Ritonavir einen Anstieg der CYP2C9- und CYP2C19-Aktivität und eine Hemmung der CYP2D6-Aktivität, die dem niedrig dosierten Ritonavir zugeschrieben werden kann. Die gleichzeitige 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 und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP2C9 (z. B. Warfarin) und CYP2C19 (z. B. Methadon) metabolisiert werden, kann bei solchen Arzneimitteln zu einer verminderten systemischen Verfügbarkeit führen, wodurch ihre therapeutische Wirksamkeit vermindert oder verkürzt werden kann.

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

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

**Arzneimittel, die die Darunavir/Ritonavirverfügbarkeit beeinflussen**

Darunavir und Ritonavir werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, wäre zu erwar-

ten, 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, Azol-Antimykotika wie Clotrimazol). Diese Interaktionen sind in der Tabelle 3 beschrieben.

**Wechselwirkungstabelle**

Wechselwirkungen zwischen PREZISTA/Ritonavir und antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 3 gelistet. 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 (nicht untersucht als ND).

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

Die nachfolgende Liste von Beispielen für Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht vollständig, weshalb die Produktinformation jedes Arzneimittels, das gleichzeitig mit PREZISTA angewendet wird, konsultiert werden sollte, um Informationen über den Stoffwechselweg, Wechselwirkungen, potentielle Risiken und spezifische Maßnah-

Tabelle 3

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
<b>HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</b>		
Dolutegravir	Dolutegravir AUC ↓ 22 % Dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38 % Dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 % Darunavir ↔* * Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Dolutegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Raltegravir	Einige klinische Studien deuten darauf hin, dass Raltegravir eine mäßige Verringerung der Darunavir-Plasmakonzentrationen hervorrufen kann.	Derzeit scheint der Effekt von Raltegravir auf die Darunavir-Plasmakonzentrationen klinisch nicht relevant zu sein. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b>Nukleotidische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)</b>		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↓ 9 % Didanosin C <sub>min</sub> ND Didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16 % Darunavir AUC ↔ Darunavir C <sub>min</sub> ↔ Darunavir C <sub>max</sub> ↔	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.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet</b>	<b>Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>Nukleo(s)t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)</b>		
Tenofoviridisoproxil 245 mg einmal täglich <sup>†</sup>	Tenofovir AUC ↑ 22 % Tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37 % Tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24 % #Darunavir AUC ↑ 21 % #Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % #Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16 % (↑ Tenofovir durch den Effekt des MDR1-Transports in den Nierentubuli)	Wird Tenofoviridisoproxil 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.
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid ↔ Tenofovir ↑	Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich, wenn PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet wird.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege der anderen NRTIs (Zidovudin, Emtricitabin, Stavudin und Lamivudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, dessen Metabolisierung nicht durch CYP450 vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit 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.
<b>Nicht-Nukleo(s)t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)</b>		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC ↑ 21 % Efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17 % Efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15 % #Darunavir AUC ↓ 13 % #Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % #Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15 % (↑ Efavirenz durch CYP3A-Inhibition) (↓ Darunavir durch CYP3A-Induktion)	Bei einer Kombination von Efavirenz und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist ggf. eine klinische Überwachung im Hinblick auf eine mit der erhöhten Verfügbarkeit von Efavirenz einhergehende ZNS-Toxizität angezeigt.  Efavirenz in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C <sub>min</sub> führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin 100 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 37 % Etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49 % Etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32 % Darunavir AUC ↑ 15 % Darunavir C <sub>min</sub> ↔ Darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden.
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Nevirapin AUC ↑ 27 % Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47 % Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18 % #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Rilpivirin 150 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC ↑ 130 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79 % Darunavir AUC ↔ Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11 % Darunavir C <sub>max</sub> ↔	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
<b>HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir<sup>†</sup></b>		
Atazanavir 300 mg einmal täglich	Atazanavir AUC ↔ Atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52 % Atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C <sub>min</sub> ↔ #Darunavir C <sub>max</sub> ↔  Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Indinavir 800 mg zweimal täglich	Indinavir AUC ↑ 23 % Indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125 % Indinavir C <sub>max</sub> ↔ #Darunavir AUC ↑ 24 % #Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44 % #Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11 %  Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.	Bei kombinierter Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt.
Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↓ 26 % #Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42 % #Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % Saquinavir AUC ↓ 6 % Saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18 % Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6 %  Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich.	Eine kombinierte Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.
<b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir<sup>†</sup></b>		
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich  Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich	Lopinavir AUC ↑ 9 % Lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23 % Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2 % Darunavir AUC ↓ 38 % <sup>‡</sup> Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51 % <sup>‡</sup> Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 % <sup>‡</sup> Lopinavir AUC ↔ Lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13 % Lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11 % Darunavir AUC ↓ 41 % Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55 % Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21 %  <sup>‡</sup> 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).
<b>CCR5-ANTAGONISTEN</b>		
Maraviroc 150 mg zweimal täglich	Maraviroc AUC ↑ 305 % Maraviroc C <sub>min</sub> ND Maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 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.
<b>α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST</b>		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 3

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet</b>	<b>Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung</b>
<b>ANÄSTHETIKUM</b>		
Alfentanil	Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir inhibiert werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
<b>ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.  Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg Einzeldosis	Digoxin AUC ↑ 61 % Digoxin C <sub>min</sub> ND Digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29 % (↑ Digoxin durch eine vermutliche P-gp-Inhibition)	Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin empfiehlt sich, bei mit Darunavir/Ritonavir behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin AUC ↑ 57 % Clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174 % Clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26 % #Darunavir AUC ↓ 13 % #Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1 % #Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17 % 14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition)	Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten.  Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.
<b>ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antikoagulanzen kann die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK), die durch CYP3A4 metabolisiert und durch P-gp transportiert werden, wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.
Dabigatranetexilat Edoxaban  Ticagrelor  Clopidogrel	Dabigatranetexilat (150 mg): Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Einzeldosis: Dabigatran AUC ↑ 72 % Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64 %  Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich: Dabigatran AUC ↑ 18 % Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22 %  Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor die Konzentrationen von Ticagrelor erhöhen (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition).  Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA kann die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindern, was zu einer Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann.	Darunavir/Ritonavir: Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit PREZISTA/Ritonavir angewendet wird, soll eine klinische Überwachung und/oder eine Dosisreduktion des DOAK in Betracht gezogen werden.  Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 3

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung
<b>ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
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.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und seiner pharmakokinetischen Verstärker senken. (Induktion der CYP450-Enzyme)	PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden.
Carbamazepin 200 mg zweimal täglich	Carbamazepin AUC ↑ 45 % Carbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54 % Carbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43 % Darunavir AUC ↔ Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15 % Darunavir C <sub>max</sub> ↔	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.
Clonazepam	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Clonazepam kann die Konzentrationen von Clonazepam erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam mit geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin AUC ↓ 39 % Paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37 % Paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C <sub>min</sub> ↔ #Darunavir C <sub>max</sub> ↔	Die empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist eine Dositration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden.
Sertralin 50 mg einmal täglich	Sertralin AUC ↓ 49 % Sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49 % Sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6 % #Darunavir C <sub>max</sub> ↔	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Antidepressiva kann die Konzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	
<b>ANTIEMETIKA</b>		
Domperidon	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Voriconazol	Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme)	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.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Nicht untersucht. PREZISTA kann die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöhen und Posaconazol, Isavuconazol, Itraconazol oder Fluconazol können die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, so sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.
Clotrimazol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir können sich die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Clotrimazol erhöhen. Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33 % (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell)	

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle 3

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet</b>	<b>Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung</b>
<b>GICHTTHERAPEUTIKA</b>		
Colchicin	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Exposition von Colchicin ansteigen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin und PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
Artemether/Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60	Artemether AUC ↓ 16 % Artemether $C_{min}$ ↔ Artemether $C_{max}$ ↓ 18 % Dihydroartemisinin AUC ↓ 18 % Dihydroartemisinin $C_{min}$ ↔ Dihydroartemisinin $C_{max}$ ↓ 18 % Lumefantrin AUC ↑ 175 % Lumefantrin $C_{min}$ ↑ 126 % Lumefantrin $C_{max}$ ↑ 65 % Darunavir AUC ↔ Darunavir $C_{min}$ ↓ 13 % Darunavir $C_{max}$ ↔	PREZISTA und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
Rifampicin Rifapentin	Nicht untersucht. Rifapentin und Rifampicin sind starke CYP3A-Induktoren und vermindern die Konzentrationen anderer Protease-Inhibitoren erheblich. Dies kann virologisches Versagen und Resistenzentwicklung zur Folge haben (CYP450-Enzyminduktion). Beim Versuch, der verminderten Exposition durch eine Erhöhung der Dosierung anderer Protease-Inhibitoren in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zu begegnen, wurden mit Rifampicin sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin und PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.  Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag	Rifabutin AUC** ↑ 55 % Rifabutin $C_{min}$ ** ↑ ND Rifabutin $C_{max}$ ** ↔ Darunavir AUC ↑ 53 % Darunavir $C_{min}$ ↑ 68 % Darunavir $C_{max}$ ↑ 39 % ** Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit)  Die Interaktionsstudie zeigte eine vergleichbare systemische Rifabutin-Verfügbarkeit bei einer Behandlung mit 300 mg einmal täglich allein und mit 150 mg einmal jeden zweiten Tag in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich), bei einem ca. 10-fachen Anstieg der Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten 25-O-Desacetyl-Rifabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit) um das 1,6-fache erhöht, während die $C_{max}$ vergleichbar blieb.  Daten zum Vergleich mit einer 150 mg einmal täglichen Vergleichsdosierung fehlen.  (Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.) Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin (150 mg einmal jeden zweiten Tag) wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet.	Eine Reduktion der Rifabutindosis um 75 % der normalen Dosis von 300 mg/Tag (d.h. Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag) und ein verstärktes Monitoring hinsichtlich Rifabutin-bedingter Nebenwirkungen ist bei Patienten, die eine Kombination mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir erhalten, angezeigt. Im Falle von Sicherheitsbedenken, sollte eine weitere Verlängerung des Dosierungsintervalls von Rifabutin und/oder eine Überwachung der Rifabutin-Spiegel in Betracht gezogen werden. Offizielle Empfehlungen bezüglich einer angemessenen Behandlung von Tuberkulose bei HIV infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden. Basierend auf dem Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von PREZISTA/Ritonavir.  Diese Dosisreduktion um 75 % ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen).

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 3

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet</b>	<b>Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung</b>
<b>ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin  Everolimus Irinotecan	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.  Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Quetiapin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapinbedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin  Lurasidon Pimozid Sertindol	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein.  Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>BETABLOCKER</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
<b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Nicht untersucht. Bei Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
<b>CORTICOSTEROIDE</b>		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison, Triamcinolon)	Fluticason: In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich gleichzeitig mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal viermal täglich über 7 Tage an gesunden Studienteilnehmern angewendet wurde, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während die endogenen Kortisol-Spiegel um etwa 86 % absanken (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89 %). Stärkere Wirkungen sind nach Inhalation von Fluticason zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticason erhalten hatten. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.  Andere Corticosteroide: Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt	Die gleichzeitige Gabe von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrener Suppression erhöhen.  Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden.  Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.
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.

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 3

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet</b>	<b>Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung</b>
<b>ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Bosentan ansteigen. Es wird erwartet, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder seiner pharmakokinetischen Verstärker vermindert. (CYP3A-Induktion)	Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden.
<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>NS3-4A-Proteaseinhibitoren</b>		
Elbasvir/Grazoprevir	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Glecaprevir/Pibrentasvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir vermindert. (CYP450-Induktion)	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten.
<b>HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Lovastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↑ 3–4 fach Atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5–10 fach Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 fach #Darunavir/Ritonavir	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 % <sup>¶</sup> Pravastatin C <sub>min</sub> ND Pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> 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 % <sup>  </sup> Rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144 % <sup>  </sup> <sup>  </sup> basierend auf publizierten Daten mit Darunavir/Ritonavir	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.
<b>ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL</b>		
Lomitapid	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 3

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet</b>	<b>Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung</b>
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C <sub>min</sub> ↔ #Darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir. (CYP3A-Inhibition)	Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden.  Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
<b>INHALATIVE BETA-AGONISTEN</b>		
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.
<b>NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT</b>		
Methadon individuelle Dosisanpassung von 55 mg bis 150 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) Methadon C <sub>max</sub> ↓ 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 <sub>min</sub> ↔ Buprenorphin C <sub>max</sub> ↓ 8 % Norbuprenorphin AUC ↑ 46 % Norbuprenorphin C <sub>min</sub> ↑ 71 % Norbuprenorphin C <sub>max</sub> ↑ 36 % Naloxon AUC ↔ Naloxon C <sub>min</sub> ND Naloxon C <sub>max</sub> ↔	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.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei der Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg einmal täglich)	Nicht untersucht mit Darunavir/Ritonavir.	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit einem Drospirenon-haltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↓ 44 % <sup>β</sup> Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62 % <sup>β</sup> Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32 % <sup>β</sup> Norethisteron AUC ↓ 14 % <sup>β</sup> Norethisteron C <sub>min</sub> ↓ 30 % <sup>β</sup> Norethisteron C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> mit Darunavir/Ritonavir	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>OPIOIDANTAGONIST</b>		
Naloxegol	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.

Fortsetzung auf Seite 13

Fortsetzung Tabelle 3

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet</b>	<b>Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung</b>
<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER</b>		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In einer Interaktionsstudie <sup>#</sup> , ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir.	Die Kombination von Avanafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von anderen PDE-5-Hemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen. (CYP3A-Inhibition)	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.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Omeprazol 20 mg einmal täglich	<sup>#</sup> Darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> Darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> Darunavir C <sub>max</sub> ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem  Midazolam (oral) Triazolam	Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit PREZISTA/Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen.  Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden.  Wenn PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit parenteral verabreichtem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.  PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Triazolam oder oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION</b>		
Dapoxetin	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.
<b>UROLOGIKA</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Nicht untersucht.	Mit Vorsicht anwenden. Es ist auf Nebenwirkungen von Fesoterodin oder Solifenacin zu achten; eine Dosisreduktion von Fesoterodin oder Solifenacin kann notwendig sein.

<sup>#</sup> Die Studien wurden mit niedrigeren Dosen Darunavir als empfohlen oder mit einem anderen Dosierungsregime durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2, Dosierung).

Fortsetzung auf Seite 14

## Fortsetzung Tabelle 3

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

‡ Die Studie wurde mit Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich durchgeführt.

men bei gleichzeitiger Anwendung zu erhalten.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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

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

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

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darunavir in die Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übergeht und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu einer Toxizität bei den Nachkommen führte.

Aufgrund von potenziellen Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie PREZISTA einnehmen.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass Frauen mit HIV nicht stillen.

##### Fertilität

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 2.613 vorbehandelte Studienteilnehmer, die die Therapie mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich begonnen haben) trat bei 51,3% der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung auf. Die mittlere Gesamtbehandlungsdauer der Studienteilnehmer war 95,3 Wochen. Die am häufigsten in klinischen Studien und als Spontanberichte berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Kopfschmerzen und Erbrechen. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen sind akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, Immunrekonstitutionssyndrom, Thrombozytopenie, Osteonekrose, Diarrhö, Hepatitis und Pyrexie.

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

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle 4 auf Seite 15

##### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

##### Hautausschlag

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

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Raltegravir für ART-vorbehandelte Patienten trat – ungeachtet der Kausalität – Hautausschlag unter Therapieregimen mit PREZISTA/Ritonavir + Raltegravir häufiger auf als unter PREZISTA/Ritonavir ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne PREZISTA/Ritonavir. Hautausschlag, der von den Prüf-

ärzten 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).

##### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutilipid- und Blutglucosewerte auftreten (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.

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

##### Immunrekonstitutionssyndrom

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

##### Blutungen bei Hämophilie-Patienten

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

##### Kinder und Jugendliche

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

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

Tabelle 4

Beobachtete Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung mit Darunavir/Ritonavir

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

Fortsetzung auf Seite 16

Suspension zum Einnehmen zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.

- 12 ART-naïve HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

Sonstige spezielle Patientengruppen

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **4.9 Überdosierung**

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

Für eine Überdosierung mit PREZISTA gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit PREZISTA besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, wie z. B. Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Darunavir erscheint eine Dialyse in Bezug auf eine signifikante Entfernung des Wirkstoffs wenig hilfreich.

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease ( $K_D$ -Wert von  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Es hemmt se-

## Fortsetzung Tabelle 4

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

<sup>§</sup> Nebenwirkung, die nach Markteinführung identifiziert wurde. Gemäß der *Guideline on Summary of Product Characteristics* (Revision 2, September 2009) wurde die Häufigkeit dieser Nebenwirkung nach Markteinführung mit der „Dreierregel“ berechnet.

lektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polyproteine 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<sub>50</sub>-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<sub>50</sub>-Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM.

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

**Resistenz**

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

Darunavir kann nicht durch das Auftreten dieser Proteasemutationen erklärt werden.

Die Daten aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten Patienten (*TITAN*-Studie und gepoolte Analyse der *POWER* 1-, 2- und 3- und *DUET* 1- und 2-Studien) zeigten, dass das virologische Ansprechen auf PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert war, wenn 3 oder mehr Darunavir-RAMs (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 EC<sub>50</sub>, fold change = FC) war mit einem verminderten virologischen Ansprechen assoziiert. Als unterer und oberer klinischer Cut-off wurden 10 und 40 identifiziert. Isolate mit einer Baseline-FC ≤ 10 sind empfindlich; Isolate mit FC > 10 bis 40 haben eine verminderte Empfindlichkeit; Isolate mit FC > 40 sind resistent (siehe Klinische Ergebnisse).

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

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

Die Tabelle 5 auf Seite 17 zeigt die Entstehung von HIV-1-Protease-Mutationen und den Verlust der Empfindlichkeit gegenüber Pls bei virologischen Versagern am Endpunkt der *ARTEMIS*-, *ODIN*- und *TITAN*-Studien.

**Kreuzresistenz**

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

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

**Klinische Ergebnisse****Erwachsene Patienten**

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

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

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

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

Die Tabelle 6 auf Seite 17 zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen-Analyse der *TITAN*-Studie.

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



Tabelle 5

	ARTEMIS Woche 192	ODIN Woche 48		TITAN Woche 48
	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 294	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 296	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 298
Absolute Anzahl der virologischen Versagen <sup>a</sup> , 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 <sup>b</sup> entwickeln, n/N				
Primäre (majore) PI-Mutationen	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/ Endpunkt-Phänotypen, die einen Verlust der Empfindlichkeit gegen PIs am Endpunkt im Vergleich zu Studienbeginn zeigen, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
Saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> TLOVR: nicht-virologisches Versagen zensierter Algorithmus basierend auf HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml, außer für TITAN (HIV-1 RNA < 400 Kopien/ml)

<sup>b</sup> IAS-USA-Liste

Tabelle 6

TITAN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 298	Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich + OBR N = 297	Behandlungs- unterschied (95 % Konfidenz- intervall der Differenz)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>	70,8 % (211)	60,3 % (179)	10,5 % (2,9; 18,1) <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

Woche 96 aufwiesen, verglichen mit 55,2 % im Lopinavir/Ritonavir-Arm [Differenz: 5,2 %, 95 % Konfidenzintervall (-2,8; 13,1)].

**ODIN** ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z. B. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden.

Die Wirksamkeitsanalyse basiert auf einer Behandlung über 48 Wochen (siehe Tabelle 7 auf Seite 18). Beide Arme wendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von ≥ 2 NRTIs an.

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der pro-

zentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12 %).

PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich sollte bei ART-vorbehandelten Patienten mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs) oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder einer CD4+-Zellzahl von < 100 × 10<sup>6</sup> Zellen/l nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es stehen für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

**POWER 1 und POWER 2** sind randomisierte, kontrollierte Studien, in denen

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

Die Tabelle 8 auf Seite 18 zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen- und 96-Wochen-Auswertungen der gepoolten POWER-1- und POWER-2-Studien.

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

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

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

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

Siehe Tabelle 9 auf Seite 19

**Kinder und Jugendliche**

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

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

**DELPHI** ist eine offene Phase-II-Studie in der die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 80 ART-vorbehandelten HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten PREZISTA/Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht). Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 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 10 auf Seite 19

Tabelle 7

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungs- unterschied (95 % Konfidenz- intervall der Differenz)
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Baseline HIV-1 RNA (Kopien/ml)			
< 100.000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Baseline CD4+ Zellzahl (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
HIV-1-Stamm			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Andere <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

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

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

<sup>c</sup> Stamm A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, und CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Differenz der Mittelwerte

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

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

**ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten von 3 bis < 6 Jahren**

In der offenen Phase-II-Studie ARIEL wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA/Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen bei 21 ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 3 bis < 6 Jahren und 10 kg bis < 20 kg Körpergewicht evaluiert. Die Patienten erhielten ein gewichtsbasiertes zweimal tägliches Behandlungsregime. Patienten mit 10 kg bis < 15 kg

Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 25/3 mg/kg zweimal täglich und Patienten mit 15 kg bis < 20 kg Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 375/50 mg zweimal täglich. In Woche 48 wurde das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem bestätigten HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma bei 16 pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 20 kg und bei 5 Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 15 kg, die PREZISTA/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten, evaluiert (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht).

Siehe Tabelle 11 auf Seite 19

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

**Schwangerschaft und postpartale Phase**

In einer klinischen Studie mit 36 Schwangeren (18 in jedem Arm) wurde während des zweiten und dritten Trimenons sowie in der postpartalen Phase die Einnahme von Darunavir/Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich oder 800/100 mg einmal täglich) in Kombination mit einem Basisregime untersucht. Das virologische Ansprechen wurde während der Studiendauer in beiden Armen erfasst. Bei den Kindern der 31 Studienteilnehmerinnen, die bis zur Geburt die antiretrovirale Therapie fortführten, traten keine Mutter-Kind-Transmissionen auf. Es wurden keine neuen klinisch relevanten Sicherheitsaspekte im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir bei HIV-1-infizierten Erwachsenen gefunden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Darunavir mit gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wurden an gesunden erwachsenen Freiwilligen sowie an HIV-infizierten Patienten untersucht. Die Darunavir-Exposition war bei den HIV-infizierten Patienten höher als bei den gesunden Studienteilnehmern. Die höhere Darunavir-Exposition bei HIV-infizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern erklärt sich möglicherweise durch die höheren Konzentrationen von α<sub>1</sub>-saurem Glykoprotein (AAG) bei HIV-Infizierten, welche zu einer stärkeren Anbindung von Darunavir an Plasma-AAG und somit zu höheren Plasmakonzentrationen führen.

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

**Resorption**

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

Die absolute orale Bioverfügbarkeit bei alleiniger Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Darunavir betrug ca. 37% und stieg durch die Gabe von 100 mg Ritonavir zweimal täglich auf 82% an. Die allgemeine pharmakokinetische Verstärkungswirkung von Ritonavir zeigte sich in einer ca. 14-fachen

Tabelle 8

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

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

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

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

Tabelle 9

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

Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24) %, n/N	Anzahl der Baseline-Mutationen <sup>a</sup>				Baseline DRV-FC <sup>b</sup>			
	Alle Bereiche	0–2	3	≥ 4	Alle Bereiche	≤ 10	10–40	> 40
Alle Patienten	45 % 455/1.014	54 % 359/660	39 % 67/172	12 % 20/171	45 % 455/1.014	55 % 364/659	29 % 59/203	8 % 9/118
Patienten ohne oder mit erneuter Anwendung von ENF <sup>c</sup>	39 % 290/741	50 % 238/477	29 % 35/120	7 % 10/135	39 % 290/741	51 % 244/477	17 % 25/147	5 % 5/94
Patienten mit erstmaliger Anwendung von ENF <sup>d</sup>	60 % 165/273	66 % 121/183	62 % 32/52	28 % 10/36	60 % 165/273	66 % 120/182	61 % 34/56	17 % 4/24

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> Veränderung der Empfindlichkeit als EC<sub>50</sub>

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

<sup>d</sup> „Patienten mit erstmaliger Anwendung von ENF“ sind Patienten, die ENF zum ersten Mal angewendet haben

Tabelle 10

DELPHI	
Behandlungserfolg in Woche 48	PREZISTA/Ritonavir N = 80
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>	47,5 % (38)
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.

Tabelle 11

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

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

<sup>b</sup> NC=F

Zunahme der systemischen Darunavir-Exposition bei oraler Gabe einer 600-mg-Einzeldosis Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Verteilung

Darunavir wird zu ca. 95 % an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das α<sub>1</sub>-saure Glykoprotein 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 2× täg-

lich stieg der Wert auf 131 ± 49,9 l (Mittelwert ± SD) an.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Kinder und Jugendliche

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

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

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir einmal täglich eingenommen bei 12 ART-naïven pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht zeigte, dass PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, führte. Daher kann dieselbe einmal tägliche Dosierung bei therapieerfahrenen Jugendlichen

von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs)\* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

#### Ältere Patienten

Eine 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 ( $n = 12$ , Alter  $\geq 65$ ) (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 (16,8%) als bei Männern. Dieser Unterschied ist nicht klinisch relevant.

#### Nierenfunktionsstörung

Aus einer Stoffbilanz-Studie mit  $^{14}\text{C}$ -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 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) 2× täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A,  $n = 8$ ) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B,  $n = 8$ ) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

#### Schwangerschaft und postpartale Phase

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

Siehe Tabelle 12 und 13

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12\text{h}}$  bzw.  $C_{\min}$  um 28%, 26% bzw. 26% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des

Gesamt-Darunavirs für  $C_{\max}$ ,  $AUC_{12\text{h}}$  bzw.  $C_{\min}$  um 18% und 16% niedriger bzw. 2% höher im Vergleich zur postpartalen Phase.

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24\text{h}}$  bzw.  $C_{\min}$  um 33%, 31% bzw. 30% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{\max}$ ,  $AUC_{24\text{h}}$  bzw.  $C_{\min}$  um 29%, 32% bzw. 50% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Tabelle 12

<b>Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase</b>			
<b>Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert <math>\pm</math> SD)</b>	<b>2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 12)<sup>a</sup></b>	<b>3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 12)</b>	<b>Postpartale Phase (6–12 Wochen) (n = 12)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4.668 $\pm$ 1.097	5.328 $\pm$ 1.631	6.659 $\pm$ 2.364
$AUC_{12\text{h}}$ , ng.h/ml	39.370 $\pm$ 9.597	45.880 $\pm$ 17.360	56.890 $\pm$ 26.340
$C_{\min}$ , ng/ml	1.922 $\pm$ 825	2.661 $\pm$ 1.269	2.851 $\pm$ 2.216

<sup>a</sup>  $n = 11$  für  $AUC_{12\text{h}}$

Tabelle 13

<b>Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase</b>			
<b>Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert <math>\pm</math> SD)</b>	<b>2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 17)</b>	<b>3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 15)</b>	<b>Postpartale Phase (6–12 Wochen) (n = 16)</b>
$C_{\max}$ , ng/ml	4.964 $\pm$ 1.505	5.132 $\pm$ 1.198	7.310 $\pm$ 1.704
$AUC_{24\text{h}}$ , ng.h/ml	62.289 $\pm$ 16.234	61.112 $\pm$ 13.790	92.116 $\pm$ 29.241
$C_{\min}$ , ng/ml	1.248 $\pm$ 542	1.075 $\pm$ 594	1.473 $\pm$ 1.141

drüse und zu einer erhöhten Inzidenz von Inselzellfibrose 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. Lebensstag 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. Lebensstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebensstagen 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. Lebensstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.–50. Lebensstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulter 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

#### PREZISTA 75 mg Filmtabletten

Tablettenkern  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug  
Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum

#### PREZISTA 150 mg Filmtabletten

Tablettenkern  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug  
Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum

#### PREZISTA 600 mg Filmtabletten

Tablettenkern  
Mikrokristalline Cellulose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug  
Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert  
Macrogol 3350  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Gelborange S (E110)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PREZISTA 75 mg Filmtabletten  
Undurchsichtige, weiße 160-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu je 480 Tabletten mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).  
Packungsgröße: 1 Flasche.

PREZISTA 150 mg Filmtabletten  
Undurchsichtige, weiße 160-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu je 240 Tabletten mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).  
Packungsgröße: 1 Flasche.

PREZISTA 600 mg Filmtabletten  
Undurchsichtige, weiße 160-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu je 60 Tabletten mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).  
Packungsgröße: 1 Flasche.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PREZISTA 75 mg Filmtabletten  
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg Filmtabletten  
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg Filmtabletten  
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 der Zulassung:  
19. September 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2022

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

---

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

---

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt