

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Vivanta 400 mg Filmtabletten  
Darunavir Vivanta 800 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Darunavir Vivanta 400 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 400 mg Darunavir

Darunavir Vivanta 800 mg Filmtabletten  
Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

#### Darunavir Vivanta 400 mg Filmtabletten

Filmtablette

Beigefarbene, ovale (ca. 17 mm lang, 8 mm breit, 5 mm dick), bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „D“ auf einer Seite und „400“ auf der anderen Seite.

#### Darunavir Vivanta 800 mg Filmtabletten

Filmtablette

Braune, ovale (ca. 20 mm lang, 10 mm breit, 8 mm dick), bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „D“ auf einer Seite und „800“ auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Darunavir Vivanta 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).

Darunavir Vivanta 400 mg und 800 mg Filmtabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:

- antiretroviral nicht vorbehandelt (ART-naïve) sind (siehe Abschnitt 4.2).
- ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von  $\geq$

100 x 10<sup>6</sup> Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit Darunavir bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

### Dosierung

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

Für Patienten, die Darunavir-Tabletten nicht schlucken können, ist Darunavir möglicherweise auch als Suspension zum Einnehmen von einer anderen Marke auf dem Markt erhältlich (siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Darunavir-Suspension zum Einnehmen von einer anderen Marke).

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

Die empfohlene Dosierung ist 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich mit dem Essen. Darunavir Vivanta 400 mg und 800 mg kann angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen.

### *ART-vorbehandelte erwachsene Patienten*

Die empfohlene Dosierung ist wie folgt:

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

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

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

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

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

Die empfohlene Dosierung ist wie folgt:

Für ART-vorbehandelte Patienten ohne DRV-RAMs\* und mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD4+-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l (siehe Abschnitt 4.1) kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen angewendet werden. Darunavir Vivanta 400 mg und 800 mg Tabletten können verwendet werden, um das einmal tägliche 800-mg-Regime zu erstellen.

- Für jeden anderen ART-vorbehandelten Patienten oder wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, wird die empfohlene Dosierung in der Fachinformation von Darunavir Vivanta 600 mg Tabletten beschrieben.

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

#### *Hinweis bei ausgelassenen Dosen*

Falls eine einmal täglich eingenommene Dosis Darunavir Vivanta und/oder Ritonavir vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von Darunavir Vivanta und Ritonavir zusammen mit dem Essen so bald wie möglich einzunehmen. Wenn dies später als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, darf die vergessene Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wieder aufnehmen.

Diese Empfehlung basiert auf der Halbwertszeit von Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir und dem empfohlenen Dosierungsintervall von ca. 24 Stunden.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzt Informationen in dieser Patientengruppe vor und daher sollte Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörungen*

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

##### *Kinder und Jugendliche*

Darunavir darf bei Kindern nicht angewendet werden:

- unter 3 Jahren aufgrund von Sicherheitsbedenken (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) oder
- weniger als 15 kg Körpergewicht, da die Dosis für diese Patientengruppe bei einer ausreichenden Anzahl von Patienten nicht ermittelt wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Darunavir 400 und 800 mg Tabletten sind für diese Patientenpopulation nicht geeignet. Für Dosisempfehlungen für Kinder siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Darunavir 600 mg Tabletten.

Möglicherweise sind auch andere Formulierungen einer anderen Marke auf dem Markt (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Darunavir 75 mg oder 150 mg Tabletten und 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen einer anderen Marke).

##### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

Während der Schwangerschaft und postpartalen Phase ist eine Dosisanpassung von

Darunavir/Ritonavir nicht notwendig. Darunavir/Ritonavir soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2).

#### Art der Anwendung

Die Patienten sollten angewiesen werden, Darunavir Vivanta 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 mit folgenden Arzneimitteln aufgrund der erwarteten Verminderung der Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir sowie eines möglichen Verlusts der Wirksamkeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Zutreffend für Darunavir, das mit Ritonavir geboostert wird:

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

Darunavir, das mit Ritonavir geboostert wird, hemmt die Elimination von Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist, was zu einer erhöhten Exposition gegenüber dem gleichzeitig angewendeten Wirkstoff führt. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen, kontraindiziert.

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, Methylergometrin)
- 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.

Darunavir 400 mg oder 800 mg ist stets oral zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Vor Aufnahme einer Therapie mit Darunavir 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 Darunavir in Kombination mit 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

Darunavir 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

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

##### Ältere Patienten

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

##### Schwere Hautreaktionen

Während des klinischen Entwicklungsprogramms mit Darunavir/Ritonavir (N = 3.063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4% der Patienten berichtet. DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und ein Stevens-Johnson-Syndrom wurden selten ( $< 0,1\%$ ) beschrieben; Toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose wurden nach

Markteinführung berichtet. Darunavir 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 Darunavir/Ritonavir plus Raltegravir enthielten, häufiger auf als bei Patienten, die Darunavir/Ritonavir ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne Darunavir erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

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

#### Hepatotoxizität

Es wurde über Arzneimittel-induzierte Hepatitis (z. B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter Darunavir berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms mit Darunavir/Ritonavir (N = 3.063) wurde Hepatitis bei 0,5% der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit Darunavir/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 Darunavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT soll bei Patienten mit zugrunde liegender chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung mit Darunavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir.

Wenn es bei Patienten, die Darunavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir einnehmen, Hinweise auf neue oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörungen gibt (einschließlich einer klinisch signifikanten Erhöhung der Leberenzyme und/oder Symptome wie Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Druckempfindlichkeit der Leber, Hepatomegalie), soll umgehend eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

#### Patienten mit Begleiterkrankungen

##### *Leberfunktionsstörung*

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

##### *Nierenfunktionsstörung*

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

##### *Bluter*

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit PIs 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 PIs 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-Therapierichtlinien 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.

#### Immunrekonstitutionssyndrom

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 Darunavir 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 Darunavir einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir  $C_{min}$  führen. Wenn Efavirenz mit Darunavir kombiniert werden muss, sollte eine Dosierung von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Siehe Fachinformation von Darunavir 75 mg, 150 mg, 300 mg und 600 mg Tabletten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Darunavir Vivanta 400 mg und 800 mg enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

##### **Arzneimittel, die die Darunavir/Ritonavir-Exposition beeinflussen**

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

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

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

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

Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen 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 Darunavir nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker 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 Anwendung von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP2D6 (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol) metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, wodurch ihre therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert werden können. Die gleichzeitige Einnahme von Darunavir 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).

### **Wechselwirkungstabelle**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

Die nachfolgende Liste von Beispielen für Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht vollständig, weshalb die Produktinformation jedes Arzneimittels, das gleichzeitig mit Darunavir angewendet wird, konsultiert werden sollte, um Informationen über den Stoffwechselweg, Wechselwirkungen, potenzielle Risiken und spezifische Maßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung zu erhalten.

| <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><i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i></b>   |   |  |
| Dolutegravir   | Dolutegravir AUC ↓ 22%<br>Dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38%<br>Dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>Darunavir ↔*<br>* Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir 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 Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.   |
| <b><i>Nukleo(s)tische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)</i></b> |   |  |
| Didanosin<br>400 mg einmal täglich                                | Didanosin AUC ↓ 9%<br>Didanosin C <sub>min</sub> ND<br>Didanosin C <sub>max</sub> ↓ 16%<br>Darunavir AUC ↔<br>Darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>Darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Darunavir 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 Darunavir/ Ritonavir mit Essen eingenommen werden.   |
| Tenofoviridisoproxil<br>245 mg einmal täglich <sup>‡</sup>        | Tenofovir AUC ↑ 22%<br>Tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37%<br>Tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24%<br>#Darunavir AUC ↑ 21%<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24%<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16%<br>(↑ Tenofovir durch den Effekt des MDR1 Transports in den Nierentubuli)   | Wird Tenofoviridisoproxil mit Darunavir 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/Tenofovir-<br>ralafenamid                            | Tenofovirafenamid ↔<br>Tenofovir ↑  | Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofovirafenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir.  |
| Abacavir<br>Emtricitabin<br>Lamivudin<br>Stavudin<br>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 Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir zu | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich.  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | erwarten.  |  |
| <b><i>Nicht-Nukleo(s)tische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)</i></b>                                     |  |  |
| Efavirenz<br>600 mg einmal täglich   | Efavirenz AUC ↑ 21%<br>Efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17%<br>Efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15%<br>#Darunavir AUC ↓ 13%<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31%<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15%<br>(↑ Efavirenz durch CYP3A-Inhibition)<br>(↓ Darunavir durch CYP3A-Induktion) | Bei einer Kombination von Efavirenz und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir ist ggf. eine klinische Überwachung im Hinblick auf eine mit der erhöhten Verfügbarkeit von Efavirenz einhergehende ZNS-Toxizität angezeigt.<br>Efavirenz in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C <sub>min</sub> führen. Wenn Efavirenz mit Darunavir/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). |
| Etravirin<br>100 mg zweimal täglich  | Etravirin AUC ↓ 37%<br>Etravirin C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>Etravirin C <sub>max</sub> ↓ 32%<br>Darunavir AUC ↑ 15%<br>Darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>Darunavir C <sub>max</sub> ↔   | Darunavir kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden.   |
| Nevirapin<br>200 mg zweimal täglich  | Nevirapin AUC ↑ 27%<br>Nevirapin C <sub>min</sub> ↑ 47%<br>Nevirapin C <sub>max</sub> ↑ 18%<br>#Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)  | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich.   |
| Rilpivirin<br>150 mg einmal täglich  | Rilpivirin AUC ↑ 130%<br>Rilpivirin C <sub>min</sub> ↑ 178%<br>Rilpivirin C <sub>max</sub> ↑ 79%<br>Darunavir AUC ↔<br>Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11%<br>Darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.  |
| <b><i>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †</i></b> |  |  |
| Atazanavir<br>300 mg einmal täglich  | Atazanavir AUC ↔<br>Atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52%<br>Atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11%<br>#Darunavir AUC ↔<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↔<br>Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100                                   | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p>mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich</p> <p>Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.</p>   |   |
| <p>Indinavir<br/>800 mg zweimal täglich</p>   | <p>Indinavir AUC ↑ 23%</p> <p>Indinavir <math>C_{min}</math> ↑ 125%</p> <p>Indinavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>#Darunavir AUC ↑ 24%</p> <p>#Darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 44%</p> <p>#Darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich</p> <p>Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.</p>               | <p>Bei kombinierter Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt.</p> |
| <p>Saquinavir<br/>1.000 mg zweimal täglich</p>  | <p>#Darunavir AUC ↓ 26%</p> <p>#Darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 42%</p> <p>#Darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 17%</p> <p>Saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p>Saquinavir <math>C_{min}</math> ↓ 18%</p> <p>Saquinavir <math>C_{max}</math> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich</p> <p>Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich.</p> | <p>Eine kombinierte Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.</p>   |
| <p><b><i>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir<sup>†</sup></i></b></p> |  |   |
| <p>Lopinavir/Ritonavir<br/>400/100 mg zweimal täglich</p>   | <p>Lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>Lopinavir <math>C_{min}</math> ↑ 23%</p> <p>Lopinavir <math>C_{max}</math> ↓ 2%</p> <p>Darunavir AUC ↓ 38%<sup>‡</sup></p>  | <p>Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40% wurden entsprechende</p>   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Lopinavir/Ritonavir<br>533/133,3 mg zweimal<br>täglich                       | Darunavir $C_{\min}$ ↓ 51% ‡<br>Darunavir $C_{\max}$ ↓ 21% ‡<br>Lopinavir AUC ↔<br>Lopinavir $C_{\min}$ ↑ 13%<br>Lopinavir $C_{\max}$ ↑ 11%<br>Darunavir AUC ↓ 41%<br>Darunavir $C_{\min}$ ↓ 55%<br>Darunavir $C_{\max}$ ↓ 21%<br>‡ auf Basis nicht Dosis-<br>angepasster Werte | Dosierungsempfehlungen für<br>die Kombination nicht<br>entwickelt. Daher ist die<br>gemeinsame Anwendung von<br>Darunavir zusammen mit<br>niedrig dosiertem Ritonavir<br>und dem Kombinationspräparat<br>Lopinavir/Ritonavir<br>kontraindiziert (siehe Abschnitt<br>4.3).                      |
| <b>CCR5-ANTAGONISTEN</b>   |   |  |
| Maraviroc<br>150 mg zweimal täglich  | Maraviroc AUC ↑ 305%<br>Maraviroc $C_{\min}$ ND<br>Maraviroc $C_{\max}$ ↑ 129%<br>Die Darunavir/Ritonavir<br>Konzentrationen waren<br>konsistent zu historischen Daten  | Die Dosierung von Maraviroc<br>sollte 150 mg zweimal täglich<br>betragen, bei gleichzeitiger<br>Anwendung mit Darunavir<br>zusammen mit niedrig<br>dosiertem Ritonavir.  |
| <b>α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST</b>  |   |  |
| Alfuzosin  | Basierend auf theoretischen<br>Überlegungen ist zu erwarten,<br>dass Darunavir die<br>Plasmakonzentrationen von<br>Alfuzosin erhöht.<br>(CYP3A-Inhibition)  | Die gleichzeitige Anwendung<br>von Darunavir mit niedrig<br>dosiertem Ritonavir und<br>Alfuzosin ist kontraindiziert<br>(siehe Abschnitt 4.3).   |
| <b>ANÄSTHETIKUM</b>  |   |  |
| Alfentanil   | Nicht untersucht. Der<br>Metabolismus von Alfentanil<br>wird durch CYP3A vermittelt<br>und kann daher durch Darunavir<br>zusammen mit niedrig dosiertem<br>Ritonavir inhibiert werden.  | Bei gleichzeitiger Anwendung<br>mit Darunavir zusammen mit<br>niedrig dosiertem Ritonavir<br>kann eine Verringerung der<br>Alfentanil-Dosis notwendig<br>sein, und es ist eine<br>Überwachung hinsichtlich der<br>Risiken für eine verlängerte<br>oder verzögerte<br>Atemdepression notwendig. |
| <b>ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA</b>  |   |  |
| Disopyramid<br>Flecainid<br>systemisches Lidocain<br>Mexiletin<br>Propafenon | Nicht untersucht. Es ist zu<br>erwarten, dass Darunavir die<br>Plasmakonzentrationen dieser<br>Antiarrhythmika erhöht.<br>(CYP3A- und/oder CYP2D6-<br>Inhibition)   | Bei gleichzeitiger Anwendung<br>dieser Antiarrhythmika mit<br>Darunavir mit niedrig<br>dosiertem Ritonavir zusammen<br>ist Vorsicht geboten und eine<br>Überwachung der<br>therapeutischen<br>Konzentrationen, falls möglich,<br>wird empfohlen.   |
| Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin                             |   | Die gleichzeitige Anwendung<br>von Amiodaron, Bepridil,<br>Dronedaron, Ivabradin,<br>Chinidin oder Ranolazin mit<br>Darunavir mit niedrig<br>dosiertem Ritonavir ist   |

|  |   |   |
|--|---|---|
| Chinidin<br>Ranolazin                                  |   | kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  |
| Digoxin<br>0,4 mg Einzeldosis                          | Digoxin AUC ↑ 61%<br>Digoxin C <sub>min</sub> ND<br>Digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29%<br>(↑ Digoxin durch eine vermutliche P-gp-Inhibition)  | Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin wird empfohlen, 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<br>500 mg zweimal täglich               | Clarithromycin AUC ↑ 57%<br>Clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174%<br>Clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26%<br>#Darunavir AUC ↓ 13%<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1%<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%<br>14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit Darunavir/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition) | Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit Darunavir 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<br>Rivaroxaban                                | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Antikoagulanzen kann die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)   | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir 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<br>Edoxaban                         | Dabigatranetexilat (150 mg):<br>Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Einzeldosis:<br>Dabigatran AUC ↑ 72%<br>Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%<br>Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich:<br>Dabigatran AUC ↑ 18%<br>Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%   | Darunavir/Ritonavir:<br>Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit Darunavir/Ritonavir angewendet wird, soll eine klinische Überwachung und/oder eine Dosisreduktion des DOAK in Betracht gezogen werden.  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Ticagrelor                             | Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Ticagrelor die Konzentrationen von Ticagrelor erhöhen (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition).  | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  |
| Clopidogrel                            | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindern, was zu einer Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann. | Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).  |
| 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 Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.  |
| <b>ANTI-KONVULSIVA</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)   | Darunavir mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden.   |
| Carbamazepin<br>200 mg zweimal täglich | Carbamazepin AUC ↑ 45%<br>Carbamazepin C <sub>min</sub> ↑ 54%<br>Carbamazepin C <sub>max</sub> ↑ 43%<br>Darunavir AUC ↔<br>Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>Darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Für Darunavir/Ritonavir wird keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn die Notwendigkeit besteht, Darunavir/Ritonavir und Carbamazepin zu kombinieren, sollten die Patienten auf potenzielle 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 Darunavir/Ritonavir um 25% bis 50% zu reduzieren.   |
| Clonazepam  | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Clonazepam kann die Konzentrationen von Clonazepam erhöhen. (CYP3A Inhibition)  | Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam mit Darunavir/Ritonavir wird eine klinische Überwachung empfohlen.  |
| <b>ANTIDEPRESSIVA</b>   |  |   |
| Paroxetin<br>20 mg einmal täglich                                   | Paroxetin AUC ↓ 39%<br>Paroxetin C <sub>min</sub> ↓ 37%<br>Paroxetin C <sub>max</sub> ↓ 36%<br>#Darunavir AUC ↔<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↔                      | Die empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist eine Dosistitration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden. |
| Sertralin<br>50 mg einmal täglich                                   | Sertralin AUC ↓ 49%<br>Sertralin C <sub>min</sub> ↓ 49%<br>Sertralin C <sub>max</sub> ↓ 44%<br>#Darunavir AUC ↔<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 6%<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↔                   |   |
| Amitriptylin<br>Desipramin<br>Imipramin<br>Nortriptylin<br>Trazodon | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir mit diesen Antidepressiva kann die Konzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A- Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.   |
| <b>ANTIEMETIKA</b>  |  |   |
| Domperidon  | Nicht untersucht.  | Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert.   |
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>   |  |   |



|  |   |  |
|--|---|--|
| Voriconazol  | Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme)  | Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.  |
| Fluconazol<br>Isavuconazol<br>Itraconazol<br>Posaconazol                           | Nicht untersucht. Darunavir/Ritonavir 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.<br>Darunavir AUC <sub>24h</sub> ↑ 33% (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell) |  |
| <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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin zusammen mit Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). |
| <b>ANTIMALARIAMITTEL</b>   |   |  |
| Artemether/Lumefantrin<br>80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60 | Artemether AUC ↓ 16%<br>Artemether C <sub>min</sub> ↔<br>Artemether C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>Dihydroartemisinin AUC ↓ 18%  | Darunavir/Ritonavir und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p>Dihydroartemisinin <math>C_{\min}</math> ↔<br/> Dihydroartemisinin <math>C_{\max}</math> ↓ 18%<br/> Lumefantrin AUC ↑ 175%<br/> Lumefantrin <math>C_{\min}</math> ↑ 126%<br/> Lumefantrin <math>C_{\max}</math> ↑ 65%<br/> Darunavir AUC ↔<br/> Darunavir <math>C_{\min}</math> ↓ 13%<br/> Darunavir <math>C_{\max}</math> ↔</p>   | <p>werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.</p>  |
| <b>TUBERKULOSTATIKA</b>                              |   |   |
| <p>Rifampicin<br/>Rifapentin</p>                     | <p>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.</p>  | <p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Darunavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>   |
| <p>Rifabutin<br/>150 mg einmal jeden zweiten Tag</p> | <p>Rifabutin AUC** ↑ 55%<br/> Rifabutin <math>C_{\min}</math>** ↑ ND<br/> Rifabutin <math>C_{\max}</math>** ↔<br/> Darunavir AUC ↑ 53%<br/> Darunavir <math>C_{\min}</math> ↑ 68%<br/> Darunavir <math>C_{\max}</math> ↑ 39%<br/> ** Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangssarzneistoff + 25-<i>O</i>-Desacetyl-Metabolit)<br/> 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 Darunavir/Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich), bei einem ca. 10-fachen Anstieg der Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten 25-<i>O</i>-Desacetylrifabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangssarzneistoff + 25-<i>O</i>-</p> | <p>Eine Reduktion der Rifabutindosis um 75% der normalen Dosis von 300 mg/Tag (d.h. Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag) und ein verstärktes Monitoring hinsichtlich Rifabutin-bedingter Nebenwirkungen ist bei Patienten, die eine Kombination mit Darunavir 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.</p> <p>Offizielle Empfehlungen bezüglich einer angemessenen Behandlung von Tuberkulose bei HIV infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden.</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>DesacetylMetabolit) um das 1,6-fache erhöht, während die C<sub>max</sub> vergleichbar blieb.</p> <p>Daten zum Vergleich mit einer 150 mg einmal täglichen Vergleichsdosierung fehlen. (Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.) Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin (150 mg einmal jeden zweiten Tag) wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet.</p> | <p>Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von Darunavir/Ritonavir. Diese Dosisreduktion um 75% ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen).</p> |
|--|--|--|

#### **ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL**

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Dasatinib<br/>Nilotinib<br/>Vinblastin<br/>Vincristin</p> | <p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir/Ritonavir die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p> | <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir 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 Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> |
| <p>Everolimus<br/>Irinotecan</p>                             |   | <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und Darunavir/Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>   |

#### **ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA**

|                  |  |  |
|------------------|--|--|
| <p>Quetiapin</p> | <p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p> | <p>Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).</p> |
|------------------|--|--|

|   |   |   |
|---|---|---|
| Perphenazin<br>Risperidon<br>Thioridazin  | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)   | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein.   |
| Lurasidon<br>Pimozid<br>Sertindol   |   | Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  |
| <b>BETABLOCKER</b>  |   |   |
| Carvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol   | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)   | Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir/Ritonavir mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.  |
| <b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>  |   |   |
| Amlodipin<br>Diltiazem<br>Felodipin<br>Nicardipin<br>Nifedipin<br>Verapamil   | Nicht untersucht. Bei Anwendung von Darunavir 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 Darunavir 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 | Die gleichzeitige Gabe von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroid Wirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler 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 |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p>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.</p> <p>Andere Corticosteroide: Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.</p> | <p>Corticosteroid Wirkungen überwacht werden.</p> <p>Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.</p> |
| Dexamethason (systemisch)  | Nicht untersucht. Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Darunavir verringern. (CYP3A-Induktion)   | Systemisches Dexamethason sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden.   |
| <b>ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>                                |   |   |
| Bosentan   | <p>Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir können die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht sein.</p> <p>Es wird erwartet, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder seiner pharmakokinetischen Verstärker vermindert.</p> <p>(CYP3A-Induktion)</p>  | Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden.  |
| <b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b> |   |   |
| <b><i>NS3-4A-Proteaseinhibitoren</i></b>                               |   |   |
| Elbasvir/Grazoprevir   | Darunavir kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition)  | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |
| Glecaprevir/Pibrentasvir   | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Darunavir/Ritonavir die Exposition von Glecaprevir und   | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | Pibrentasvir erhöht.<br>(P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3Inhibition)  |  |
| <b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>                      |  |  |
| Johanniskraut<br>( <i>Hypericum perforatum</i> ) | Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir oder seinen pharmakokinetischen Verstärkern vermindert. (CYP450-Induktion)  | Darunavir 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<br>Simvastatin                        | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir 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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |
| Atorvastatin<br>10 mg einmal täglich             | Atorvastatin AUC ↑ 3-4 fach<br>Atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10 fach<br>Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 fach<br># Darunavir/Ritonavir  | Soll Atorvastatin gleichzeitig mit Darunavir 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<br>40 mg Einzeldosis                 | Pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup><br>Pravastatin C <sub>min</sub> ND<br>Pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63%<br>¶ eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der                                  | Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | Studienteilnehmer beobachtet  | geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.   |
| Rosuvastatin<br>10 mg einmal täglich                     | Rosuvastatin AUC ↑ 48%   <br>Rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144%   <br>   basierend auf publizierten Daten mit Darunavir/Ritonavir                                       | Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Darunavir 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 geboostetes Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid erhöht. (CYP3A-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  |
| <b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>               |   |   |
| Ranitidin<br>150 mg zweimal täglich                      | #Darunavir AUC ↔<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.  |
| <b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>                                  |   |   |
| Ciclosporin<br>Sirolimus<br>Tacrolimus<br><br>Everolimus | Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir. (CYP3A-Inhibition)    | Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und Darunavir 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                              | Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | Salmeterol ansteigen.  | erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.   |
| <b>NARKOTIKA / BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT</b>                           |  |   |
| Methadon<br>individuelle<br>Dosisanpassung von 55 mg bis 150 mg einmal täglich | R(-) Methadon AUC ↓ 16%<br>R(-) Methadon C <sub>min</sub> ↓ 15%<br>R(-) Methadon C <sub>max</sub> ↓ 24%  | Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit Darunavir/ Ritonavir begonnen wird. Dennoch kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum eine Anpassung der Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen. |
| Buprenorphin/Naloxon<br>8/2 mg–16/4 mg einmal täglich                          | Buprenorphin AUC ↓ 11%<br>Buprenorphin C <sub>min</sub> ↔<br>Buprenorphin C <sub>max</sub> ↓ 8%<br>Norbuprenorphin AUC ↑ 46%<br>Norbuprenorphin C <sub>min</sub> ↑ 71%<br>Norbuprenorphin C <sub>max</sub> ↑ 36%<br>Naloxon AUC ↔<br>Naloxon C <sub>min</sub> ND<br>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 Darunavir/ Ritonavir dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.   |
| Fentanyl<br>Oxycodon<br>Tramadol   | Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen.<br>(CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)   | Bei der Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.  |
| <b>ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>   |  |   |
| Drospirenone<br>Ethinylestradiol<br>(3 mg/0,02 mg einmal täglich)              | Drospirenon AUC ↑ 58% <sup>ε</sup><br>Drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>ε</sup><br>Drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>ε</sup><br>Ethinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>ε</sup>   | Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit einem Drospirenonhaltigen Produkt wird aufgrund des möglichen  |



|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Ethinylestradiol<br/>Norethisteron<br/>35 µg/1 mg einmal<br/>täglich</p>                              | <p>Ethinylestradiol C<sub>min</sub> ND<sup>€</sup><br/>Ethinylestradiol C<sub>max</sub> ↓ 14%<sup>€</sup></p> <p>Ethinylestradiol AUC ↓ 44%<sup>β</sup><br/>Ethinylestradiol C<sub>min</sub> ↓ 62%<sup>β</sup><br/>Ethinylestradiol C<sub>max</sub> ↓ 32%<sup>β</sup><br/>Norethisteron AUC ↓ 14%<sup>β</sup><br/>Norethisteron C<sub>min</sub> ↓ 30%<sup>β</sup><br/>Norethisteron C<sub>max</sub> ↔<sup>β</sup><br/><sup>β</sup>mit Darunavir/Ritonavir</p> | <p>Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen.</p> <p>Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.</p>   |
| <b>OPIOIDANTAGONIST</b>  |   |  |
| <p>Naloxegol</p>   | <p>Nicht untersucht.</p>  | <p>Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert.</p>  |
| <b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER</b>   |   |  |
| <p>Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion<br/>Avanafil<br/>Sildenafil<br/>Tadalafil<br/>Vardenafil</p> | <p>In einer Interaktionsstudie #, ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir.</p>   | <p>Die Kombination von Avanafil und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von anderen PDE-5-Hemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und Darunavir 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.</p> |
| <p>Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie<br/>Sildenafil<br/>Tadalafil</p>                 | <p>Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Darunavir und niedrig dosiertem</p>  | <p>Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir</p>  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen.<br>(CYP3A-Inhibition)   | wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für Sildenafil assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von Darunavir 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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.  |
| <b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>   |   |  |
| Omeprazol<br>20 mg einmal täglich   | #Darunavir AUC ↔<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↔<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.   |
| <b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>   |   |  |
| Buspiron<br>Clorazepat<br>Diazepam<br>Estazolam<br>Flurazepam<br>Midazolam (parenteral)<br>Zolpidem | Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit Darunavir/ Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit Darunavir 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 Darunavir mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. Wenn Darunavir 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. |

|   |                   |  |
|---|-------------------|--|
|   |                   |  |
| Midazolam (oral)<br>Triazolam                 |                   | Darunavir 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 Darunavir/Ritonavir ist kontraindiziert.   |
| <b>UROLOGIKA</b>                              |                   |  |
| Fesoterodin<br>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).

<sup>†</sup> Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Darunavir 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.

<sup>‡</sup> Die Studie wurde mit Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich durchgeführt.

#### 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).

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

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darunavir in die Muttermilch übertritt. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch 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 Darunavir 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**

Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir/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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naiven Studienteilnehmern ähnlich dem von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten Studienteilnehmern mit Ausnahme der Übelkeit, die häufiger bei ART-naiven Studienteilnehmern beobachtet wurde. Dies trat in Form von leichter Übelkeit auf. In der 192-Wochen-Analyse bei ART-naiven Studienteilnehmern mit einer mittleren Behandlungsdauer von 162,5 Wochen mit Darunavir/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).

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

| MedDRA-Systemorganklasse<br>Häufigkeitskategorie | Nebenwirkung |
|--|--------------|
|--|--------------|

|   |  |
|---|--|
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>                    |  |
| Gelegentlich  | Herpes simplex   |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>               |  |
| Gelegentlich  | Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie  |
| Selten  | Eosinophilie   |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i>                              |  |
| Gelegentlich  | Immunkonstitutionssyndrom, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit   |
| <i>Endokrine Erkrankungen</i>                                     |  |
| Gelegentlich  | Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht   |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>                      |  |
| Häufig  | Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie  |
| Gelegentlich  | Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i>                                |  |
| Häufig  | Schlaflosigkeit  |
| Gelegentlich  | Depression, Desorientiertheit, Angstzustände, Schlafstörungen, abnorme Träume, Alpträume, verminderte Libido   |
| Selten  | Verwirrheitszustände, Stimmungsveränderung, Unruhe   |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                             |  |
| Häufig  | Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindel  |
| Gelegentlich  | Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit  |
| Selten  | Synkope, Krampfanfall, Ageusie, Störungen des Schlafrhythmus   |
| <i>Augenerkrankungen</i>  |  |
| Gelegentlich  | konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge  |
| Selten  | Sehstörung   |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>                   |  |
| Gelegentlich  | Drehschwindel  |
| <i>Herzerkrankungen</i>   |  |
| Gelegentlich  | Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Tachykardie  |
| Selten  | akuter Myokardinfarkt, Sinusbradykardie, Palpitationen   |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>  |  |
| Gelegentlich  | Hypertonie, Erröten  |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> |  |
| Gelegentlich  | Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Reizungen im Rachen  |
| Selten  | Rhinorrhö  |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>                    |  |

|   |  |
|---|--|
| Sehr häufig   | Diarrhö  |
| Häufig  | Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz   |
| Gelegentlich  | Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund                     |
| Selten  | Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge   |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>                                |  |
| 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 |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>           |  |
| 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   |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>       |  |
| Gelegentlich  | Myalgie, Osteonekrose, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut   |
| Selten  | muskuloskelettale Steifigkeit, Arthritis, Gelenksteifigkeit  |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>                         |  |
| Gelegentlich  | akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, Proteinurie, Bilirubinurie, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie  |
| Selten  | verminderte renale Kreatinin-Clearance, Kristall-Nephropathie <sup>§</sup>   |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>        |  |
| Gelegentlich  | erektile Dysfunktion, Gynäkomastie   |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> |  |
| Häufig  | Asthenie, Ermüdung (Fatigue)   |
| Gelegentlich  | Pyrexie, Thoraxschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz   |
| Selten  | Schüttelfrost, anomales Gefühl, Xerosis  |

§ 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.

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

#### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Muskuloskelettale Störungen*

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

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

#### *Immunrekonstitutionssyndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit 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 Sicherheitsbewertung von Darunavir mit Ritonavir bei pädiatrischen Patienten basiert auf der 48-Wochen-Analyse der Sicherheitsdaten von drei Phase-II-Studien. Die folgenden Patientenpopulationen wurden evaluiert (siehe Abschnitt 5.1):

- 80 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die Darunavir 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 Darunavir Suspension zum Einnehmen zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 12 ART-naive HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die Darunavir 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 Darunavir 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: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Zu einer akuten Überdosierung von Darunavir 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 Darunavir gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit Darunavir 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 selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polypeptide in virusinfizierten Zellen und verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Darunavir zeigt eine Wirkung gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 sowie Laborstämme von HIV-2 bei akut infizierten T-Zell-Linien, menschlichen mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut und menschlichen Monozyten/Makrophagen mit medianen  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7 - 5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM.

Diese  $EC_{50}$ -Werte liegen weit unter dem Konzentrationsbereich von 87  $\mu$ M bis > 100  $\mu$ M für eine 50-prozentige Zelltoxizität.

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 Darunavir 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  $EC_{50}$ , 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  $\leq 10$  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 Darunavir/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-naiven Patienten beobachtet, die zum ersten Mal mit Darunavir in Kombination mit anderen ART behandelt werden.

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

|  |                      |               |                   |
|--|----------------------|---------------|-------------------|
|  | ARTEMIS<br>Woche 192 | ODIN Woche 48 | TITAN<br>Woche 48 |
|--|----------------------|---------------|-------------------|

|  | Darunavir/<br>Ritonavir<br>800/100 mg<br>einmal täglich<br>N=343 | Darunavir/<br>Ritonavir<br>800/100 mg<br>einmal täglich<br>N=294 | Darunavir/<br>Ritonavir<br>600/100 mg<br>zweimal täglich<br>N=296 | Darunavir/<br>Ritonavir<br>600/100 mg<br>zweimal täglich<br>N=298 |
|--|--|--|---|---|
| Absolute Anzahl des virologischen Versagens <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

### Kreuzresistenz

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

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

### Klinische Ergebnisse

#### Erwachsene Patienten

#### Wirksamkeit von Darunavir 800 mg einmal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bei ART-naiven Patienten

Der Nachweis der Wirksamkeit von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich basiert auf den Analysen der 192-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie *ARTEMIS* bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, in der

Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag (als zweimal tägliches Regime oder als einmal tägliches Regime gegeben) verglichen wurde. In beiden Armen wurde zusätzlich eine feste Kombination aus Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich und Emtricitabin 200 mg einmal täglich angewendet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Daten zur Wirksamkeit der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse der ARTEMIS-Studie:

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

<sup>a</sup> Daten basierend auf Analysen in Woche 48

<sup>b</sup> Daten basierend auf Analysen in Woche 96

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

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

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

In der 48-Wochen-Analyse wurde die Nicht-Unterlegenheit der Darunavir/Ritonavir-Behandlung bezüglich des virologischen Ansprechens, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, "Intent-To-Treat"-

(ITT) und "On Protocol"-(OP), nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der Daten aus der 96-Wochen-Behandlung der ARTEMIS-Studie bestätigt. Diese Ergebnisse wurden in der ARTEMIS-Studie über 192 Wochen der Behandlung aufrechterhalten.

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

**ODIN** ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Darunavir/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 unten). Beide Arme wendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von  $\geq 2$  NRTIs an.

| ODIN   |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Behandlungserfolg  | Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR<br>N=294 | Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR<br>N=296 | Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall 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)   |
| $\geq 100.000$   | 35,9% (14/39)  | 51,6% (16/31)   | -15,7% (-39,2; 7,7)   |
| Baseline CD4+ Zellzahl (x 10 <sup>6</sup> /l)  |  |   |   |
| $\geq 100$   | 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

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit Darunavir/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%).

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

#### Kinder und Jugendliche

*ART-naive pädiatrische Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht*  
**DIONE** ist eine offene Phase-II-Studie, in der die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 12 ART-naiven HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 12 bis unter 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen. Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens  $1,0 \log_{10}$  versus Baseline definiert.

| DIONE  |                          |
|--|--------------------------|
| Behandlungserfolg in Woche 48  | Darunavir/Ritonavir N=12 |
| HIV-1-RNA $< 50$ Kopien/ml <sup>a</sup>                              | 83,3% (10)               |
| CD4+ prozentuale Veränderung gegenüber Baseline <sup>b</sup>         | 14                       |
| CD4+-Zellzahl: mittlere Veränderung gegenüber Baseline <sup>b</sup>  | 221                      |
| $\geq 1,0 \log_{10}$ Abnahme der Plasma-Viruslast gegenüber Baseline | 100%                     |

<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.

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

#### *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  $\alpha_1$ -saurem Glykoprotein (AAG) bei HIV-Infizierten, welche zu einer stärkeren Anbindung von Darunavir an Plasma-AAG und somit zu höheren Plasmakonzentrationen führen.

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

#### Resorption

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

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

Bei Einnahme ohne Nahrung liegt die relative Bioverfügbarkeit von Darunavir in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir niedriger als bei Einnahme mit Nahrung. Deshalb sollten Darunavir 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  $\alpha_1$ -saure Glykoprotein im Plasma.

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

#### Biotransformation

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

#### Elimination

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

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

#### Besondere Patientengruppen

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir zweimal täglich eingenommen bei 74 therapieerfahrenen pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mit mindestens 20 kg Körpergewicht zeigte, dass die angewendeten gewichtsbasierten Dosen von Darunavir/Ritonavir zu einer systemischen Verfügbarkeit von Darunavir führte, die vergleichbar der bei Erwachsenen war, die Darunavir/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 Darunavir/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-naiven pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht zeigte, dass Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die Darunavir/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 Darunavir/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 Darunavir/Ritonavir für pädiatrische Patienten mit mindestens 15 kg Körpergewicht, die ART-naiv sind oder für behandelungserfahrene 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 <sup>14</sup>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 Darunavir zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n=8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n=8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte Darunavir 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.

| <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 ± 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 <sub>max</sub> , ng/ml   | 4.668 ± 1.097   | 5.328 ± 1.631                                 | 6.659 ± 2.364                                 |
| AUC <sub>12h</sub> , ng.h/ml   | 39.370 ± 9.597  | 45.880 ± 17.360                               | 56.890 ± 26.340                               |
| C <sub>min</sub> , ng/ml   | 1.922 ± 825   | 2.661 ± 1.269                                 | 2.851 ± 2.216                                 |

<sup>a</sup> n=11 für AUC<sub>12h</sub>

| <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</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> |



|                              |                 |                 |                 |
|------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| (Mittelwert ± SD)            |                 |                 |                 |
| C <sub>max</sub> , ng/ml     | 4.964 ± 1.505   | 5.132 ± 1.198   | 7.310 ± 1.704   |
| AUC <sub>24h</sub> , ng.h/ml | 62.289 ± 16.234 | 61.112 ± 13.790 | 92.116 ± 29.241 |
| C <sub>min</sub> , ng/ml     | 1.248 ± 542     | 1.075 ± 594     | 1.473 ± 1.141   |

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<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> bzw. C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>12h</sub> bzw. C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> bzw. C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> bzw. C<sub>min</sub> 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.

Studien nach wiederholter Gabe von Darunavir mit Mäusen, Ratten und Hunden zeigten nur eine moderate Toxizität. Die betroffenen Zielorgane bei Nagern waren das blutbildende System, das Blutgerinnungssystem, die Leber und die Schilddrüse.

Eine variable, aber begrenzte Abnahme der Erythrozyten-Parameter wurde zusammen mit einem Anstieg der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beobachtet.

Veränderungen an der Leber (Leberhypertrophie, Vakuolenbildung, erhöhte Leberenzym-Werte) und an der Schilddrüse (Follikelhypertrophie) wurden beobachtet. Bei Ratten führte die Kombination von Darunavir mit Ritonavir im Vergleich zu alleiniger Anwendung von Darunavir zu einem geringfügigen Anstieg des Effektes auf die Erythrozyten-Parameter, die Leber und die Schilddrüse und zu einer erhöhten Inzidenz von Inselzellularfibrose des Pankreas (nur bei männlichen Ratten). Beim Hund wurden bei Dosierungen, die der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosierung entsprachen, keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert und keine schwerwiegenden Toxizitäten beobachtet.

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie waren die Anzahl der Corpora lutea und Implantationen bei maternaler Toxizität vermindert. Ansonsten ergaben sich keine Auswirkungen auf Paarungsverhalten und Fertilität bei Darunavir-Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag und Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs (AUC–0,5-fach) bei der klinisch empfohlenen Dosierung. Bis zu denselben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in Kombination mit Ritonavir bei Mäusen eine Teratogenität. Die Expositionen lagen jeweils unterhalb des humantherapeutischen Bereichs bei der empfohlenen klinischen Dosierung. In einer Untersuchung zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten führte Darunavir sowohl mit als auch ohne Ritonavir zu einer vorübergehenden Abnahme des

Zuwachses an Körpergewicht bei den Nachkommen vor der Entwöhnung, und es kam zu einem verspäteten Öffnen der Augen und Ohren. In Kombination mit Ritonavir verursachte Darunavir eine Abnahme der Zahl an Jungtieren, die den Schreckreflex an Tag 15 der Laktation zeigten und zu einer verminderten Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte, ausgelöst über die Aufnahme der aktiven Substanz über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.-26. Lebenstag erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebenstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebenstagen war die Exposition vergleichbar mit der in adulten Ratten. Die erhöhte Exposition beruhte wahrscheinlich, zu mindestens teilweise, auf der Unausgereiftheit der Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme bei juvenilen Ratten. Es wurde keine behandlungsbedingte Mortalität bei juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebenstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.-50. Lebenstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulter Ratten.

Wegen Unsicherheiten bezüglich des Entwicklungsgrades der Blut-Hirn-Schranke und der Leberenzyme beim Menschen ist Darunavir 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 in humanen Lymphozyten und beim *in vivo* Mikronukleus-Test an Mäusen weder mutagen noch genotoxisch.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet  
Crospovidon Typ B

Hyprolose  
Natriumchlorid  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat  
Polacrilin-Kalium

Filmüberzug:

Darunavir Vivanta 400 mg Filmtabletten

Opadry II beige 85F570070:  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

Darunavir Vivanta 800 mg Filmtabletten

Opadry II Braun 85F565137:  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)

## **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**

Darunavir 400 mg Filmtabletten:

Packungsgröße: 30 Filmtabletten oder 60 Filmtabletten (2 Flaschen mit je 30 Tabletten) in einer HDPE-Flasche mit einleitendem Siegelpolster und kindergesichertem Polypropylenverschluss.

Darunavir 800 mg Filmtabletten:

Packungsgröße: 30 Filmtabletten oder 90 Filmtabletten (3 Flaschen mit je 30 Tabletten) in einer HDPE-Flasche mit Induktionsversiegelung und kindergesichertem Polypropylenverschluss.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Vivanta Generics s.r.o.  
Třtinová 260/1, Čakovice  
196 00 Prag 9  
Tschechische Republik

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

7000963.00.00  
7000965.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

01.02.2022

**10. STAND DER INFORMATION**

03.2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig