

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Darunavir AL 400 mg Filmtabletten  
Darunavir AL 800 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

*Darunavir AL 400 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 400 mg Darunavir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
Jede Filmtablette enthält 0,258 mg Gelborange S.

*Darunavir AL 800 mg Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

*Darunavir AL 400 mg Filmtabletten*  
Hell orangefarbene, ovale, ca. 17,1 mm × 8,6 mm große Filmtablette, mit der Prägung „400“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

*Darunavir AL 800 mg Filmtabletten*  
Dunkelrote, ovale, ca. 20,2 mm × 10,1 mm große Filmtablette, mit der Prägung „800“ auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Darunavir AL 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 AL zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen) (siehe Abschnitt 4.2).

Darunavir AL 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-naiv) 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 CD<sup>4+</sup>-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit Darunavir AL bei solchen ART-vorbehandelten Patienten und zum Einsatz von Darunavir AL 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 AL sollten die Patienten angewiesen werden, nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt die Dosierung oder die Darreichungsform zu ändern oder die Therapie abzubrechen.

Das Interaktionsprofil von Darunavir hängt davon ab, ob Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker verwendet wird. Daher können für Darunavir unterschiedliche Kontraindikationen und Empfehlungen zur Begleitmedikation vorliegen, je nachdem, ob der Wirkstoff mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

**Dosierung**

Darunavir AL ist stets oral zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden. Vor Aufnahme einer Therapie mit Darunavir AL ist daher entsprechend entweder die Fachinformation von Cobicistat oder die von Ritonavir zu beachten. Cobicistat ist nicht für das zweimal tägliche Therapieregime oder die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren indiziert, die weniger als 40 kg wiegen.

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naive) erwachsene Patienten

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

Darunavir AL 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-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)\* mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD<sup>4+</sup>-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l (siehe Abschnitt 4.1) kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Cobicistat 150 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen angewendet werden. Darunavir AL 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 AL 600 mg Tabletten).

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

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naive) 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 oder 800 mg einmal täglich zusammen mit Cobicistat 150 mg einmal täglich mit dem Essen (bei Jugendlichen ab 12 Jahren).

Darunavir AL 400 mg und 800 mg Filmtabletten können angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu errei-

chen. Die Dosis von Cobicistat, die mit Darunavir bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden soll, ist nicht untersucht worden.

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

Die Dosis von Cobicistat, die mit Darunavir bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden soll, ist nicht untersucht worden.

Die empfohlene Dosierung ist wie folgt:

- Für ART-vorbehandelte Patienten ohne DRV-RAMs\* und mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD<sup>4+</sup>-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 oder von 800 mg einmal täglich mit Cobicistat 150 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen (bei Jugendlichen ab 12 Jahren) angewendet werden. Darunavir AL 400 mg und 800 mg Tabletten können angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen. Die Dosis von Cobicistat, die mit Darunavir AL bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden soll, ist nicht untersucht worden.
- Für jeden anderen ART-vorbehandelten Patienten oder wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, wird die empfohlene Dosierung in der Fachinformation von Darunavir AL 600 mg Tabletten beschrieben.

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

Hinweis bei ausgelassenen Dosen

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzt Informationen in dieser Patientengruppe vor und daher sollte

Darunavir AL 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 AL 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 AL bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung von Darunavir/Ritonavir nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei dialysepflichtigen Patienten wurde Cobicistat nicht untersucht, daher kann für die Anwendung von Darunavir/Cobicistat bei diesen Patienten keine Empfehlung gegeben werden.

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

Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

#### Kinder und Jugendliche

Darunavir soll bei Kindern nicht angewendet werden,

- die unter 3 Jahre sind aufgrund von Sicherheitsbedenken (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) oder
- die weniger als 15 kg wiegen, da die Dosis für diese Population nicht an einer ausreichenden Anzahl Patienten untersucht werden konnte (siehe Abschnitt 5.1).

Darunavir AL mit Cobicistat darf bei Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht < 40 kg nicht angewendet werden, da die bei diesen Kindern anzuwendende Dosis von Cobicistat nicht untersucht wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Für diese Patientenpopulation sind Darunavir AL 400 mg und 800 mg Tabletten nicht geeignet. Es sind andere Formulierungen verfügbar, siehe Fachinformation von Darunavir AL 600 mg Tabletten.

#### 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 potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2).

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg während der Schwangerschaft führt zu einer geringen Darunavir-Exposition (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Deshalb soll während der Schwangerschaft keine Behandlung mit Darunavir/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit Darunavir/Cobicistat schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Darunavir/Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

#### Art der Anwendung

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

#### 4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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

- Das Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).
- 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, Ritonavir und Cobicistat vermindert, was zum Verlust der Wirksamkeit und möglicher Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

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

Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin ein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Darunavir, das entweder mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird, hemmt die Elimination von Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist, was zu einer erhöhten Exposition gegenüber dem gleichzeitig angewendeten Wirkstoff führt. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen, kontraindiziert (zutreffend für Darunavir, das entweder mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird). Zu diesen Wirkstoffen zählen z.B.:

- Alfuzosin,
- Amiodaron, Bepidil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin,
- Astemizol, Terfenadin,
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.5),
- Ergotaminderivate (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 Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Vor Aufnahme einer Therapie mit Darunavir ist daher entweder die Fachinformation von Cobicistat oder die von Ritonavir zu beachten.

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

Darunavir bindet überwiegend an  $\alpha_1$ -saureres Glykoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig, was auf eine Bindungssättigung hinweist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneimittel, die auch stark an  $\alpha_1$ -saureres 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 Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich nicht angewendet werden, wenn die Patienten HI-Viren mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs),  $\geq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine  $CD^{4+}$ -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 Darunavirexposition weiter vermindern könnte, geboten (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich im zweiten und dritten Trimenon hat nachweislich zu niedriger Darunavir-Exposition geführt, mit einer Verringerung der  $C_{min}$ -Spiegel von etwa 90% (siehe Abschnitt 5.2). Die Cobicistat-Spiegel sinken und sorgen möglicherweise nicht mehr für ausreichendes Boosting. Die wesentliche Verringerung der Darunavir-Exposition kann zu virologischem Versagen und zu einem erhöhten Risiko der Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Deshalb soll während der Schwangerschaft keine Behandlung mit Darunavir/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit Darunavir/Cobicistat schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6). Darunavir in Verbindung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

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 (Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und ein Stevens-John-

son-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 Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT soll bei Patienten mit zugrunde liegender chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung mit Darunavir in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir.

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

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von 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 der Plasmakonzentration von ungebundenem Darunavir, 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). Bei dialysepflichtigen Patienten wurde Cobicistat nicht untersucht, daher kann für die Anwendung von Darunavir/Cobicistat bei diesen Patienten keine Empfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Bluter

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte 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 Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieempfehlungen verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Osteonekrose

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

#### Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, die zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) an einer schwerwiegenden Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet. Relevante Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von 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 Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

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.

#### Pharmakokinetischer Verstärker und Begleitmedikation

Darunavir besitzt unterschiedliche Interaktionsprofile, abhängig davon, ob der Wirk-

stoff mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird:

- Darunavir, das mit Cobicistat geboostert wird, ist empfindlicher gegenüber einer CYP3A-Induktion: daher ist eine gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Cobicistat und starken CYP3A-Induktoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3); eine gleichzeitige Anwendung mit schwachen bis mäßigen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir und Darunavir/Cobicistat mit starken CYP3A4-Induktoren wie zum Beispiel Lopinavir/Ritonavir, Rifampicin und pflanzlichen Produkten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Im Gegensatz zu Ritonavir besitzt Cobicistat keine induzierenden Effekte auf Enzyme oder Transportproteine (siehe Abschnitt 4.5). Wenn der pharmakokinetische Verstärker von Ritonavir zu Cobicistat gewechselt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Darunavir/Cobicistat Vorsicht geboten, besonders wenn während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischen Verstärker Dosierungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln titriert oder eingestellt wurden. In diesen Fällen kann eine Dosisreduktion des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels notwendig sein.

Efavirenz in Kombination mit 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 AL 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 AL 400 mg Filmtabletten enthält Gelborange S  
Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und Ritonavir mit anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann die Clearance von Darunavir und Ritonavir vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir führen kann. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-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 die Darunavir-Exposition beeinflussen (Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker)

Darunavir und Cobicistat werden durch CYP3A metabolisiert und daher kann die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Induktoren zu einer subtherapeutischen Plasmaexposition von Darunavir führen. Darunavir, das mit Cobicistat geboostert wird, ist empfindlicher gegenüber einer CYP3A-Induktion als Ritonavir-geboostertes Darunavir: die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Cobicistat mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind (z.B. Johanniskraut, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Cobicistat mit schwachen oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z.B. Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Fluticason und Bosentan) wird nicht empfohlen (siehe Wechselwirkungstabelle auf Seite 5).

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

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

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

Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedroh-

lichen Ereignissen einhergehen (enge therapeutische Breite) (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit anderen Arzneimitteln, deren aktive Metabolite durch CYP3A gebildet werden, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen dieser aktiven Metabolite führen, wodurch deren therapeutische Wirkung verloren gehen kann (siehe Wechselwirkungstabelle auf Seite 5).

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).

Arzneimittel, die durch Cobicistat-geboostertes Darunavir beeinflusst werden könnten

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

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

Wechselwirkungstabelle

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Mehrere der Interaktionsstudien (die mit # in der 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 UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN**

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)   | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung   |
|---|---|--|
| <b>HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>                       |   |  |
| <b>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</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 geboostertem Darunavir 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 geboostertem Darunavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.  |
| <b>Nukleo(s)tidische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)</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> ↔  | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich.<br><br>Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von geboostertem Darunavir 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 geboostertem Darunavir kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen.<br><br>Darunavir zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Doseinstellung von Tenofoviridisoproxil herangezogen wird. |

Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet   | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels (%)  | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung  |
|---|---|---|
| Emtricitabin/Tenofoviralafenamid  | Tenofoviralafenamid ↔<br>Tenofovir ↑  | Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofoviralafenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir.   |
| 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 geboostertem Darunavir zu erwarten.   | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich.<br><br>Darunavir zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur DosisEinstellung von Emtricitabin oder Lamivudin herangezogen wird.   |
| <b>Nicht-Nukleo(s)tidische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)</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><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).<br><br>Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (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 <b>200 mg zweimal täglich</b> ohne Dosis-Anpassung angewendet werden.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).  |
| 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 mit historischen Daten.<br>(↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)  | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).   |
| 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 geboostertem Darunavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.  |
| <b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir<sup>†</sup></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><br>Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich.<br>Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich. | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.<br><br>Darunavir zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5).  |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet   | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels (%)   | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung  |
|---|--|---|
| Indinavir<br>800 mg zweimal täglich   | Indinavir AUC ↑ 23%/o<br>Indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125%/o<br>Indinavir C <sub>max</sub> ↔<br>#Darunavir AUC ↑ 24%/o<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44%/o<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%/o<br><br>Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich.<br>Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.                 | Bei kombinierter Anwendung von 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.<br><br>Darunavir zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5). |
| Saquinavir<br>1.000 mg zweimal täglich  | #Darunavir AUC ↓ 26%/o<br>#Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42%/o<br>#Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17%/o<br>Saquinavir AUC ↓ 6%/o<br>Saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18%/o<br>Saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%/o<br><br>Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich.<br>Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich. | Eine kombinierte Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.<br><br>Darunavir zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5).   |
| <b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir<sup>†</sup></b> |  |   |
| Lopinavir/Ritonavir<br>400/100 mg zweimal täglich   | Lopinavir AUC ↑ 9%/o<br>Lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23%/o<br>Lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2%/o<br>Darunavir AUC ↓ 38%/o <sup>‡</sup><br>Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51%/o <sup>‡</sup><br>Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%/o <sup>‡</sup>  | Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40%/o wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von geboostertem Darunavir und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |
| Lopinavir/Ritonavir<br>533/133,3 mg zweimal täglich   | Lopinavir AUC ↔<br>Lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13%/o<br>Lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11%/o<br>Darunavir AUC ↓ 41%/o<br>Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55%/o<br>Darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%/o<br><sup>‡</sup> auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte   |   |
| <b>CCR5-ANTAGONISTEN</b>  |  |   |
| Maraviroc<br>150 mg zweimal täglich   | Maraviroc AUC ↑ 305%/o<br>Maraviroc C <sub>min</sub> ND<br>Maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129%/o<br>Die Darunavir/Ritonavir-Konzentrationen waren konsistent mit historischen Daten  | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir sollte die Dosis von Maraviroc 150 mg zweimal täglich betragen.   |
| <b>α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST</b>   |  |   |
| Alfuzosin   | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht (CYP3A-Inhibition).  | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |
| <b>ANÄSTHETIKUM</b>   |  |   |
| Alfentanil  | Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch geboostertes Darunavir inhibiert werden.  | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.   |

Fortsetzung auf Seite 8



Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet                | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)  | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung  |
|--|--|---|
| <b>ANTIANGINOSA/ANTIARRHYTHMIKA</b>  |  |   |
| Disopyramid<br>Flecainid<br>systemisches Lidocain<br>Mexiletin<br>Propafenon | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition).   | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit geboostertem Darunavir ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.  |
| Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Chinidin<br>Ranolazin    |  | Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit geboostertem Darunavir ist 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 empfiehlt sich, bei mit geboostertem Darunavir behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist bei gleichzeitiger Überprüfung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung 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.<br>(↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition)   | Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit geboostertem Darunavir ist Vorsicht geboten.<br><br>Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.   |
| <b>ANTIKOAGULANTIEN/ THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>                      |  |   |
| Apixaban<br>Rivaroxaban  | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Antikoagulantien kann die Konzentrationen der Antikoagulantien erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)  | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit direkten oralen Antikoagulantien (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><u>Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Einzeldosis:</u><br>Dabigatran AUC ↑ 72%<br>Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 64%<br><u>Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich:</u><br>Dabigatran AUC ↑ 18%<br>Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 22%<br><u>Darunavir/Cobicistat 800/150 mg Einzeldosis:</u><br>Dabigatran AUC ↑ 164%<br>Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%<br><u>Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich:</u><br>Dabigatran AUC ↑ 88%<br>Dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99% | 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.<br><br>Darunavir/Cobicistat:<br>Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit Darunavir/Cobicistat angewendet wird, ist eine klinische Überwachung und eine Dosisreduktion erforderlich. |
| 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 geboostertem Darunavir mit Clopidogrel wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder Induktion betroffen sind (z.B. Prasugrel).  |

Fortsetzung auf Seite 9



Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet       | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)  | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung   |
|---|--|--|
| Warfarin  | Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir beeinflusst werden.  | Im Falle einer Kombination von Warfarin mit geboostertem Darunavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.   |
| <b>ANTIKONVULSIVA</b>   |  |  |
| Phenobarbital<br>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.<br>Die Anwendung dieser Arzneimittel mit Darunavir/Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |
| 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.<br>Die Anwendung von Carbamazepin und Darunavir zusammen mit Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| 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 geboostertem Darunavir 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 geboostertem Darunavir ist eine Dositration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit geboostertem Darunavir 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> ↔<br><br>Im Gegensatz zu den Daten mit Darunavir/Ritonavir kann Darunavir/Cobicistat die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöhen (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition). |  |
| Amitriptylin<br>Desipramin<br>Imipramin<br>Nortriptylin<br>Trazodon | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Antidepressiva kann die Konzentrationen der Antidepressiva erhöhen (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition).  | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem Darunavir wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.  |
| <b>ANTIDIABETIKA</b>  |  |  |
| Metformin   | Nicht untersucht. Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Darunavir zusammen mit Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht (MATE1-Inhibition).  | Es wird eine sorgfältige Patientenüberwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die Darunavir zusammen mit Cobicistat anwenden, empfohlen (nicht zutreffend für Darunavir zusammen mit Ritonavir).  |
| <b>ANTIEMETIKA</b>  |  |  |
| Domperidon  | Nicht untersucht.  | Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert.   |

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet                         | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)   | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung  |
|---|---|---|
| <b>ANTIMYKOTIKA</b>   |   |   |
| Voriconazol   | Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern (Induktion der CYP450-Enzyme durch Ritonavir).<br>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein (Inhibition der CYP450-Enzyme).   | Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit geboostertem Darunavir 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. Geboostertes Darunavir 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.<br>Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.   |
| Clotrimazol   | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und geboostertem Darunavir 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 geboostertem Darunavir kann die Exposition von Colchicin ansteigen (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition).  | Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit geboostertem Darunavir notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin zusammen mit geboostertem Darunavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) |
| <b>ANTIMALARIAMITTEL</b>  |   |   |
| Artemether/Lumefantrin<br>80/480 mg, 6 Dosen in der<br>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%<br>Dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔<br>Dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18%<br>Lumefantrin AUC ↑ 175%<br>Lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ 126%<br>Lumefantrin C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>Darunavir AUC ↔<br>Darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13%<br>Darunavir C <sub>max</sub> ↔  | Geboostertes Darunavir und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.  |
| <b>TUBERKULOSTATIKA</b>   |   |   |
| Rifampicin<br>Rifapentin  | Nicht untersucht. Rifapentin und Rifampicin sind starke CYP3A-Induktoren und vermindern die Konzentrationen anderer Protease-Inhibitoren erheblich. Dies kann virologisches Versagen und Resistenzentwicklung zur Folge haben (CYP450-Enzyminduktion). Beim Versuch, der verminderten Exposition durch eine Erhöhung der Dosierung anderer Protease-Inhibitoren in Kombination mit Ritonavir zu begegnen, wurden mit Rifampicin sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet. | Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen.<br>Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)  | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung   |
|---|--|--|
| Rifabutin<br>150 mg einmal jeden zweiten Tag                  | Rifabutin AUC** ↑ 55%/o<br>Rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND<br>Rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔<br>Darunavir AUC ↑ 53%/o<br>Darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68%/o<br>Darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39%/o<br>** Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-O-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-O-Desacetyl-Rifabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit) um das 1,6-Fache erhöht, während die C <sub>max</sub> vergleichbar blieb. Daten zum Vergleich mit einer Vergleichsdosierung von 150 mg einmal täglich fehlen.<br>(Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.)<br>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. | 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.<br>Offizielle Empfehlungen bezüglich einer angemessenen Behandlung von Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden.<br>Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von Darunavir/Ritonavir.<br>Diese Dosisreduktion um 75% ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellen).<br>Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit Cobicistat und Rifabutin wird nicht empfohlen. |
| <b>ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL</b>                         |  |  |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastin<br>Vincristin            | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht (CYP3A-Inhibition).  | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt.<br>Die Kombination von geboostertem Darunavir mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.   |
| Everolimus<br>Irinotecan                                      |  | Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen.   |
| <b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>                            |  |  |
| Quetiapin   | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieses Antipsychotikums erhöht (CYP3A-Inhibition).   | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).  |
| Perphenazin<br>Risperidon<br>Thioridazin                      | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition).   | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein.  |
| Lurasidon<br>Pimozid<br>Sertindol                             |  | Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  |
| <b>BETABLOCKER</b>  |  |  |
| Carvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol                           | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht (CYP2D6-Inhibition).   | Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir 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>Nifedipin<br>Verapamil | Nicht untersucht. Bei Anwendung von geboostertem Darunavir ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition).   | Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und geboostertem Darunavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.   |

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet   | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels (%)   | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung   |
|---|--|--|
| <b>CORTICOSTEROIDE</b>  |  |  |
| In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison, Triamcinolon) | Fluticason: In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich gleichzeitig mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal viermal täglich über 7 Tage an gesunden Studienteilnehmern angewendet wurde, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während die endogenen Kortisol-Spiegel um etwa 86% absanken (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89%). Stärkere Wirkungen sind nach Inhalation von Fluticason zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticason erhalten hatten. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.<br><br>Andere Corticosteroide:<br>Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit geboostertem Darunavir verabreicht werden, was zu einer reduzierten Kortisolkonzentration im Serum führt. | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler Suppression erhöhen.<br><br>Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden.<br><br>Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z.B. Beclomethason sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden. |
| Dexamethason (systemisch)   | Nicht untersucht. Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Darunavir verringern (CYP3A-Induktion).  | Systemisches Dexamethason sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir mit Vorsicht angewendet werden.   |
| <b>ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>   |  |  |
| Bosentan  | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und geboostertem Darunavir können die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht sein. Es wird erwartet, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder seiner pharmakokinetischen Verstärker vermindert (CYP3A-Induktion).   | Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen.   |
| <b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>  |  |  |
| <b>NS3 – 4A-Proteaseinhibitoren</b>   |  |  |
| Elbasvir/Grazoprevir  | Geboostertes Darunavir kann die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition)   | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |
| Glecaprevir/Pibrentasvir  | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition)   | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.  |
| <b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>   |  |  |
| Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )   | Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir oder seinen pharmakokinetischen Verstärkern vermindert (CYP450-Induktion).  | Geboostertes Darunavir 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 geboostertem Darunavir deutlich erhöhen (CYP3A-Inhibition).  | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |

Fortsetzung auf Seite 13



Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet                  | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)  | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung   |
|--|--|--|
| Atorvastatin<br>10 mg einmal täglich   | Atorvastatin AUC ↑ 3- bis 4-fach<br>Atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5,5- bis 10-fach<br>Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈ 2-fach<br>*Darunavir/Ritonavir<br><br>Atorvastatin AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup><br>Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup><br>Atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup><br><sup>Ω</sup> mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg | Soll Atorvastatin gleichzeitig mit geboostertem Darunavir 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><sup>¶</sup> eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der Studienteilnehmer beobachtet  | Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und geboostertem Darunavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.   |
| Rosuvastatin<br>10 mg einmal täglich   | Rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>  </sup><br>Rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>  </sup><br><sup>  </sup> basierend auf publizierten Daten<br><br>Rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup><br>Rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup><br>Rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup><br><sup>§</sup> mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg                | Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und geboostertem Darunavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.   |
| <b>ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL</b>                                |  |  |
| Lomitapid  | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes 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> ↔   | Geboostertes Darunavir kann gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.  |
| <b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>  |  |  |
| Ciclosporin<br>Sirolimus<br>Tacrolimus   | Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir (CYP3A-Inhibition).  | Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden.  |
| Everolimus   |  | Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen.  |
| <b>INHALATIVE BETA-AGONISTEN</b>   |  |  |
| Salmeterol   | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen.  | Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.  |
| <b>NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT</b>                             |  |  |
| Methadon<br>individuelle Dosisanpassung von<br>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%<br><br>Im Gegensatz dazu kann Darunavir/Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen (siehe Fachinformation von Cobicistat).  | Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit geboostertem Darunavir begonnen wird. Dennoch kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum eine Anpassung der Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen. |
| Buprenorphin/Naloxon<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 geboostertem Darunavir dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.                                  |

Fortsetzung auf Seite 14

Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet                                 | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)   | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung   |
|---|---|--|
| Fentanyl<br>Oxycodon<br>Tramadol  | Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)   | Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.   |
| <b>ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>  |   |  |
| Drospirenon<br>Ethinylestradiol<br>(3 mg/0,02 mg einmal täglich)                              | Drospirenon AUC ↑ 58% <sup>€</sup><br>Drospirenon C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup><br>Drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup><br>Ethinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup><br>Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup><br>Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup><br><sup>€</sup> mit Darunavir/Cobicistat        | Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit einem Drospirenonhaltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.<br><br>Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und geboostertem Darunavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.   |
| Ethinylestradiol<br>Norethisteron<br>35 µg/1 mg einmal täglich                                | Ethinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>δ</sup><br>Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>δ</sup><br>Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>δ</sup><br>Norethisteron AUC ↓ 14% <sup>δ</sup><br>Norethisteron C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>δ</sup><br>Norethisteron C <sub>max</sub> ↔ <sup>δ</sup><br><sup>δ</sup> mit Darunavir/Ritonavir |  |
| <b>OPIOIDANTAGONIST</b>   |   |  |
| Naloxegol   | Nicht untersucht.   | Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert.  |
| <b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER</b>  |   |  |
| Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion<br>Avanafil<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil | In einer Interaktionsstudie* ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir.  | Die Kombination von Avanafil und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung anderer PDE-5-Hemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und geboostertem Darunavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und geboostertem Darunavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.  |
| Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie<br>Sildenafil<br>Tadalafil               | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen. (CYP3A-Inhibition)   | Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit geboostertem Darunavir wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potenzial für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von geboostertem Darunavir und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).<br><br>Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem Darunavir 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> ↔  | Geboostertes Darunavir kann gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.  |

Fortsetzung auf Seite 15

Fortsetzung Tabelle

| Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet                                       | Wechselwirkung<br>Änderung des geometrischen Mittels<br>(%)   | Empfehlungen<br>bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung  |
|---|---|---|
| <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 geboostertem Darunavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen.<br><br>Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit geboostertem Darunavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen dreis- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin. | Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden.<br><br>Wenn geboostertes Darunavir 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   |   | Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam oder oral eingenommenem Midazolam und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).   |
| <b>BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION</b>   |   |   |
| Dapoxetin   | Nicht untersucht.   | Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit geboostertem Darunavir 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.  |

- \* Die Studien wurden mit niedrigeren Dosen Darunavir als empfohlen oder mit einem anderen Dosierungsregime durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2, Dosierung).
- † Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Darunavir mit 100 mg Ritonavir und anderen HIV-PIs (z.B. (Fos)amprenavir, Nelfinavir und Tipranavir) sind bei HIV-Patienten nicht erwiesen. Entsprechend den derzeitigen Therapieempfehlungen wird im Allgemeinen eine Zweifach-Therapie mit Proteaseinhibitoren nicht empfohlen.
- ‡ Die Studie wurde mit Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich durchgeführt.

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

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

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

Die Tabelle mit 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, potentielle Risiken und spezifische Maßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung zu erhalten.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg während der Schwangerschaft führt zu einer geringen Darunavir-Exposition (siehe Abschnitt 5.2), was mit einem erhöhten Risiko des Therapieversagens und einem erhöhten Risiko der HIV-Übertragung auf das Kind verbunden sein kann. Deshalb soll während der Schwangerschaft keine Behandlung mit Darunavir/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit Darunavir/Cobicistat schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Stillzeit**  
Es ist nicht bekannt, ob Darunavir in die Muttermilch übertritt. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übertritt und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu 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 Cobicistat oder Ritonavir hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde jedoch im Rahmen von Behandlungsschemata, die Darunavir zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir enthielten, über Benommenheit berichtet; dies sollte in Bezug auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

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, Immunkonstitutionssyndrom, 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.

Während der klinischen Phase-III-Studie GS-US-216-130 mit Darunavir/Cobicistat (n = 313 ART-naive und ART-vorbehandelte Studienteilnehmer) trat bei 66,5% der Studienteilnehmer mindestens eine Nebenwirkung auf. Die mittlere Gesamtbehandlungsdauer der Studienteilnehmer betrug 58,4 Wochen. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (28%), Übelkeit (23%) und Hautausschlag (16%). Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Diabetes mellitus, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit, Immunkonstitutionssyndrom, Hautausschlag und Erbrechen.

Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Siehe Tabelle auf Seite 17 und 18 unten

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

###### **Hautausschlag**

In klinischen Studien war der Hautausschlag meist leicht bis mäßig ausgeprägt, trat oft innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und klang bei gleichbleibender Dosierung ab. Im Fall von schweren Hautreaktionen siehe Warnhinweise in Abschnitt 4.4. In einer einarmigen Studie, die Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit 150 mg Cobicistat einmal täglich und anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht hat, brachen 2,2% der Patienten die Behandlung wegen Hautausschlag ab.

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Raltegravir für ART-vorbehandelte Patienten trat – ungeachtet der Kausalität – Hautausschlag unter 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 Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

###### **Muskuloskeletale Störungen**

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

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

###### **Immunkonstitutionssyndrom**

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

###### **Blutungen bei Hämophilie-Patienten**

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

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

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

- 80 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die 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 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.

Die Beurteilung der Sicherheit von Darunavir mit Cobicistat bei pädiatrischen Patienten wurde bei Jugendlichen im Alter zwischen 12 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg im Rahmen der klinischen Studie GS-US-216-0128 (therapieerfahren, virologisch supprimiert, N=7) untersucht. Die Analyse von Sicherheitsdaten dieser Studie bei jugendlichen Patienten ergab keine neuen Sicherheitsbedenken im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von Darunavir und Cobicistat bei erwachsenen Patienten.

###### Sonstige spezielle Patientengruppen

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

Unter den 1.968 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die Darunavir zusammen mit



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

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

Fortsetzung auf Seite 18

Fortsetzung Tabelle

| MedDRA-Systemorganklasse<br>Häufigkeitskategorie                    | Nebenwirkung  |
|---|---|
| Selten  | DRESS, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Dermatitis, seborrhoische Dermatitis, Hautläsionen, Xerodermie                             |
| Nicht bekannt   | Toxisch epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |   |
| Gelegentlich  | Myalgie, Osteonekrose, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut      |
| Selten:   | muskuloskeletale Steifigkeit, Arthritis, Gelenksteifigkeit  |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |   |
| Gelegentlich  | akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, Proteinurie, Bilirubinurie, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie |
| Selten  | verminderte renale Kreatinin-Clearance, Kristall-Nephropathie <sup>§</sup>  |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |   |
| Gelegentlich  | erektiler Dysfunktion, Gynäkomastie   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |   |
| Häufig  | Asthenie, Ermüdung (Fatigue)  |
| Gelegentlich  | Pyrexie, Thoraxschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz  |
| Selten  | Schüttelfrost, anomales Gefühl, Xerosis   |

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

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-Ver-

hältnisses 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 Cobicistat oder niedrig

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

Für eine Überdosierung mit Darunavir AL gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit Darunavir AL besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, wie z.B. Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

*Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat bei Erwachsenen*

| MedDRA-Systemorganklasse<br>Häufigkeitskategorie | Nebenwirkung   |
|--|--|
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>             |  |
| Häufig   | (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit  |
| Gelegentlich                                     | Immunrekonstitutionssyndrom  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</b>    |  |
| Häufig   | Anorexie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie    |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>               |  |
| Häufig   | anomale Träume   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>            |  |
| Sehr häufig                                      | Kopfschmerzen  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>   |  |
| Sehr häufig                                      | Diarrhö, Übelkeit  |
| Häufig   | Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht |
| Gelegentlich                                     | akute Pankreatitis   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>             |  |
| Häufig   | Leberenzyme erhöht   |
| Gelegentlich                                     | Hepatitis*, zytolytische Hepatitis*  |

Fortsetzung auf Seite 19

Fortsetzung Tabelle

| MedDRA-Systemorganklasse<br>Häufigkeitskategorie                    | Nebenwirkung  |
|---|---|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               |   |
| Sehr häufig   | Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, juckender, generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis) |
| Häufig  | Angioödem, Pruritus, Urtikaria  |
| Selten  | DRESS*, Stevens-Johnson-Syndrom*  |
| Nicht bekannt   | Toxisch epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematische Pustulose*  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>       |   |
| Häufig  | Myalgie   |
| Gelegentlich  | Osteonekrose*   |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         |   |
| Selten  | Kristall-Nephropathie* <sup>§</sup>   |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        |   |
| Gelegentlich  | Gynäkomastie*   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |   |
| Häufig  | Ermüdung (Fatigue)  |
| Gelegentlich  | Asthenie  |
| <b>Untersuchungen</b>   |   |
| Häufig  | Serumkreatinin erhöht   |

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

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

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; Protease-Inhibitoren, ATC-Code: J05AE10

**Wirkmechanismus**

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease (K<sub>0</sub>-Wert von 4,5 x 10<sup>-12</sup> M). Es hemmt selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polyproteine in virusinfizierten Zellen und verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel.

**Antivirale Aktivität in vitro**

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

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

**Resistenz**

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

Die Daten aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten Patienten (TITAN-Studie und gepoolte Analyse der POWER 1-, 2- und 3- und DUET1- 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<sub>50</sub>, fold change = FC) war mit einem verminderten virologischen Ansprechen assoziiert. Als unterer und oberer klinischer Cut-off wurden 10 und 40 identifiziert. Isolate mit einer Baseline-FC ≤10 sind empfindlich; Isolate mit FC >10 bis 40 haben eine verminderte Empfindlichkeit; Isolate mit FC >40 sind resistent (siehe Klinische Ergebnisse).

Virusisolate von Patienten mit virologischem Versagen aufgrund eines Rebounds unter 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 Tabelle auf Seite 20 oben 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.

Niedrige Resistenzraten des HIV-1-Virus wurden bei ART-naiven Patienten beobachtet, die zum ersten Mal mit Darunavir/Cobicistat einmal täglich in Kombination mit anderen ART behandelt werden und bei ART-vorbehandelten Patienten ohne Darunavir-RAMs, die Darunavir/Cobicistat in Kombination mit anderen ART erhalten haben. Die Tabelle auf Seite 20 unten zeigt die Entstehung von HIV-1-Protease-Mutationen und Resistenzen gegenüber HIV-PIs bei virologischen Versagern am Endpunkt der Studie GS-US-216-130.

**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

|  | ARTEMIS<br>Woche 192   | ODIN<br>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 der virologischen Versagen <sup>a</sup> , n (%)  | 55 (16,0%)   | 65 (22,1%)   | 54 (18,2%)  | 31 (10,4%)  |
| Rebound<br>Viruslast nie supprimiert   | 39 (11,4%)<br>16 (4,7%)  | 11 (3,7%)<br>54 (18,4%)  | 11 (3,7%)<br>43 (14,5%)   | 16 (5,4%)<br>15 (5,0%)  |
| Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/<br>Endpunkt-Genotypen, die am Endpunkt Mutationen <sup>b</sup> entwickeln, n/N  |  |  |   |   |
| Primäre (majore)<br>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/<br>Endpunkt-Genotypen, die einen Verlust der Empfindlichkeit gegen PIs am Endpunkt im<br>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

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

**Klinische Ergebnisse**

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

Erwachsene Patienten

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

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

arzt festgelegten Basisregime bestehend aus 2 aktiven NRTIs.

HIV-1-infizierte Patienten, die geeignet für die Studie waren, hatten einen Genotyp, der keine Darunavir-RAMs und eine Plasma-HIV-1-RNA  $\geq 1.000$  Kopien/ml zeigte. Die

Tabelle auf Seite 21 oben zeigt die Wirksamkeitsdaten der Woche-48-Analyse der GS-US-216-130-Studie.

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 Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich und Emtricitabin 200 mg einmal täglich angewendet.

Die Tabelle auf Seite 21 unten zeigt die Daten zur Wirksamkeit der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse der ARTEMIS-Studie.

In der 48-Wochen-Analyse wurde die Nicht-Unterlegenheit der 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.

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

<sup>a</sup> virologisches Versagen war definiert als: niemals unterdrückt: bestätigte Verminderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline < 1 log<sub>10</sub> und  $\geq 50$  Kopien/ml in Woche 8; Rebound: HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml gefolgt von einer bestätigten HIV-1-RNA bis  $\geq 400$  Kopien/ml oder einer bestätigten Steigerung um > 1 log<sub>10</sub> der HIV-1-RNA gegenüber dem Nadir; Abbruch der Therapie mit einer HIV-1-RNA  $\geq 400$  Kopien/ml beim „last visit“

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

<sup>c</sup> In GS-US-216-130 war der Baseline-Phänotyp nicht verfügbar



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

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

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

**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 auf Seite 22 oben). Beide Arme wendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von ≥2 NRTIs an.

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert <50 Kopien/ml im Plasma bei 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 ≥100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder einer CD<sup>4+</sup>-Zellzahl von <100 × 10<sup>6</sup> Zellen/l nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es stehen für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

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<sub>10</sub> versus Baseline definiert.

Siehe Tabelle auf Seite 22 unten

In der offenen Phase-II/III-Studie GS-US-216-0128 wurden die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Darunavir 800 mg und Cobicistat 150 mg (als separate Tabletten angewendet) und mindestens 2 NRTIs bei 7 HIV-1-infizierten, therapieerfahrenen, virologisch supprimierten Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg untersucht. Die Patienten erhielten ein stabiles antiretrovirales Dosierungsschema (mindestens 3 Monate lang), bestehend aus Darunavir in Kombination mit Ritonavir und 2 NRTIs. Sie wurden von Ritonavir auf Cobicistat 150 mg einmal täglich umgestellt und setzten die Behandlung mit Darunavir (N = 7) und 2 NRTIs fort.

Siehe Tabelle auf Seite 23 oben

Für zusätzliche Ergebnisse aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten siehe die Fachinformation von Darunavir AL 600 mg Tabletten.

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

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

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

Darunavir wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. Cobicistat und Ritonavir hemmen CYP3A, was zu einem beträchtlichen

Anstieg der Darunavir-Plasmakonzentration führt.

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

**Resorption**

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

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

Bei Einnahme ohne Nahrung liegt die relative Bioverfügbarkeit von Darunavir in Ge-

genwart von Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir niedriger als bei Einnahme mit Nahrung. Deshalb sollten Darunavir-Tabletten zusammen mit Cobicistat oder Ritonavir und mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die Darunavir-Verfügbarkeit.

**Verteilung**

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

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

**Biotransformation**

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

**Elimination**

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

**Besondere Patientengruppen**

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir zweimal täglich eingenommen bei 74 therapieerfahrenen pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht zeigte, dass die angewendeten gewichtsbasierten Dosen von Darunavir/Ritonavir zu einer

| DIONE  |                               |
|--|-------------------------------|
| Behandlungserfolg in Woche 48  | Darunavir/Ritonavir<br>n = 12 |
| HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>  | 83,3% (10)                    |
| CD <sup>4+</sup> prozentuale Veränderung gegenüber Baseline <sup>b</sup>         | 14                            |
| CD <sup>4+</sup> -Zellzahl: mittlere Veränderung gegenüber Baseline <sup>b</sup> | 221                           |
| ≥ 1,0 log <sub>10</sub> 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.

| Virologischer Behandlungserfolg bei ART-vorbehandelten, virologisch supprimierten Jugendlichen in Woche 48 |   |
|--|---|
| GS-US-216-0128   |   |
| Behandlungserfolg in Woche 48  | Darunavir/Cobicistat + mindestens 2 NRTIs |
| HIV-1 RNA <50 Kopien/ml nach Snapshot-Algorithmus gemäß FDA-Empfehlung                                     | 85,7% (6)                                 |
| CD4+ Prozentuale mediane Veränderung gegenüber Baseline <sup>a</sup>                                       | -6,1%                                     |
| CD4+ -Zellzahl: Mediane Veränderung gegenüber Baseline <sup>a</sup>  | -342 Zellen/mm <sup>3</sup>               |

<sup>a</sup> Keine Bewertung (beobachtete Daten).

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 behandlungserfahrene pädiatrische Patienten, die keine DRV-RAMs\* und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Die Pharmakokinetik von Darunavir 800 mg in Kombination mit Cobicistat 150 mg bei pädiatrischen Patienten wurde in der Studie GS-US-216-0128 bei 7 Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht untersucht. Der geometrische Mittelwert der Exposition ( $AUC_{0-24}$ ) bei Jugendlichen war bei Darunavir ähnlich und stieg bei Cobicistat um 19% im Vergleich zu den Expositionen, die bei Erwachsenen erreicht wurden, die in der Studie GS-US-216-0130 Darunavir 800 mg in Kombination mit Cobicistat 150 mg erhielten.

Der für Cobicistat beobachtete Unterschied wurde als klinisch nicht relevant betrachtet.

Siehe Tabelle unten

### Ältere Patienten

Eine populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Darunavir in dem Altersbereich (18 bis 75 Jahre), der bei HIV-Patienten untersucht wurde ( $n = 12$ , Alter  $\geq 65$ ) (siehe Abschnitt 4.4). Es lagen jedoch nur begrenzte Daten für Patienten über 65 Jahre vor.

### Geschlecht

Die populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik ergab bei HIV-infizierten Frauen eine geringfügig höhere Darunavir-Exposition (16,8%) als bei Männern. Dieser Unterschied ist nicht klinisch relevant.

### Nierenfunktionsstörung

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

|                                       | Erwachsene in Studie GS-US-216-0130, Woche 24 (Referenz) <sup>a</sup> Mittelwert (%CV) GLSM | Jugendliche in Studie GS-US-216-0128, Tag 10 (Test) <sup>b</sup> Mittelwert (%CV) GLSM | GLSM Ratio (90%/o-KI) (Test/Referenz) |
|---------------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| N                                     | 60 <sup>c</sup>   | 7  |                                       |
| <b>DRV PK-Parameter</b>               |   |  |                                       |
| $AUC_{0-24}$ (h · ng/ml) <sup>d</sup> | 81.646 (32,2)<br>77.534   | 80.877 (29,5)<br>77.217  | 1,00 (0,79 – 1,26)                    |
| $C_{max}$ (ng/ml)                     | 7.663 (25,1)<br>7.422   | 7.506 (21,7)<br>7.319  | 0,99 (0,83 – 1,17)                    |
| $C_{12h}$ (ng/ml) <sup>d</sup>        | 1.311 (74,0)<br>947   | 1.087 (91,6)<br>676  | 0,71 (0,34 – 1,48)                    |
| <b>COBI PK-Parameter</b>              |   |  |                                       |
| $AUC_{0-24}$ (h · ng/ml) <sup>d</sup> | 7.596 (48,1)<br>7,022   | 8.741 (34,9)<br>8.330  | 1,19 (0,95 – 1,48)                    |
| $C_{max}$ (ng/ml)                     | 991 (33,4)<br>945   | 1.116 (20,0)<br>1.095  | 1,16 (1,00 – 1,35)                    |
| $C_{12h}$ (ng/ml) <sup>d</sup>        | 32,8 (289,4)<br>17,2 <sup>e</sup>   | 28,3 (157,2)<br>22,0 <sup>e</sup>  | 1,28 (0,51 – 3,22)                    |

<sup>a</sup> Woche 24 intensive PK-Daten von Studienteilnehmern, die DRV 800 mg + COBI 150 mg erhielten.

<sup>b</sup> Tag 10 intensive PK-Daten von Studienteilnehmern, die DRV 800 mg + COBI 150 mg erhielten.

<sup>c</sup> N = 59 für  $AUC_{0-24}$  und  $C_{12h}$ .

<sup>d</sup> Die Konzentration zur Stunde 0 (Prädosierung) wurde in der Studie GS-US-216-0128 als Surrogat für die Konzentration nach 24 Stunden zur Schätzung der  $AUC_{0-24}$  und  $C_{12h}$  verwendet.

<sup>e</sup> N = 57 und N = 5 für den geometrischen kQ-Mittelwert (GLSM) der  $C_{12h}$  in der Studie GS-US-216-0130 bzw. der Studie GS-US-216-0128.



Leberfunktionsstörung

Darunavir wird primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit Darunavir zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2 × täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte 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.

Siehe oben stehende Tabellen

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  bzw.  $C_{min}$  um 28%, 26% bzw. 26% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{max}$ ,  $AUC_{12h}$  bzw.  $C_{min}$  um 18% und 16% niedriger bzw. 2% höher im Vergleich zur postpartalen Phase.

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

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich während der Schwangerschaft führt zu einer geringen Darunavir-Exposition. Bei Frauen, die Darunavir/Cobicistat im zweiten Trimenon der Schwangerschaft erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 49%, 56% bzw. 92% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des Gesamt-Darunavirs für

**Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase**

| Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert ± SD) | 2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 12) <sup>a</sup> | 3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 12) | Postpartale Phase (6–12 Wochen) (n = 12) |
|---|---|--|--|
| $C_{max}$ , ng/ml                                       | 4.668 ± 1.097   | 5.328 ± 1.631                            | 6.659 ± 2.364                            |
| $AUC_{12h}$ , ng · h/ml                                 | 39.370 ± 9.597  | 45.880 ± 17.360                          | 56.890 ± 26.340                          |
| $C_{min}$ , ng/ml                                       | 1.922 ± 825   | 2.661 ± 1.269                            | 2.851 ± 2.216                            |

<sup>a</sup> n = 11 für  $AUC_{12h}$

**Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase**

| Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert ± SD) | 2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 17) | 3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 15) | Postpartale Phase (6–12 Wochen) (n = 16) |
|---|--|--|--|
| $C_{max}$ , ng/ml                                       | 4.964 ± 1.505                            | 5.132 ± 1.198                            | 7.310 ± 1.704                            |
| $AUC_{24h}$ , ng · h/ml                                 | 62.289 ± 16.234                          | 61.112 ± 13.790                          | 92.116 ± 29.241                          |
| $C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>                          | 1.248 ± 542                              | 1.075 ± 594                              | 1.473 ± 1.141                            |

$C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 37%, 50% bzw. 89% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Die ungebundene Fraktion war ebenfalls wesentlich verringert, mit einer etwa 90%igen Verringerung der  $C_{min}$ -Werte. Der Hauptgrund für diese geringe Exposition ist eine deutliche Verringerung der Cobicistat-Exposition als Folge der schwangerschaftsbedingten Enzyminduktion (siehe Tabelle unten).

Die Exposition gegenüber Cobicistat war während der Schwangerschaft geringer, was potenziell zu einem suboptimalen Boosting von Darunavir führte. Während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte von Cobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 50%, 63% bzw. 83% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte von Cobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 27%, 49% bzw. 83% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Studien nach wiederholter Gabe von Darunavir mit Mäusen, Ratten und Hunden zeigten nur eine moderate Toxizität. Die

betroffenen Zielorgane bei Nagern waren das blutbildende System, das Blutgerinnungssystem, die Leber und die Schilddrüse. Eine variable, aber begrenzte Abnahme der Erythrozyten-Parameter wurde zusammen mit einem Anstieg der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beobachtet.

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

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie waren die Anzahl der Corpora lutea und Implantationen bei maternaler Toxizität vermindert. Ansonsten ergaben sich keine Auswirkungen auf Paarungsverhalten und Fertilität bei Darunavir-Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag und Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs ( $AUC$ –0,5-fach) bei der klinisch empfohlenen Dosierung. Bis zu denselben Dosie-

**Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase**

| Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert ± SD) | 2. Trimenon der Schwangerschaft (n = 7) | 3. Trimenon der Schwangerschaft (n = 6) | Postpartale Phase (6–12 Wochen) (n = 6) |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ , ng/ml                                       | 4.340 ± 1.616                           | 4.910 ± 970                             | 7.918 ± 2.199                           |
| $AUC_{24h}$ , ng · h/ml                                 | 47.293 ± 19.058                         | 47.991 ± 9.879                          | 99.613 ± 34.862                         |
| $C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>                          | 168 ± 149                               | 184 ± 99                                | 1.538 ± 1.344                           |



rungen 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 eine verminderte Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte, ausgelöst durch die Aufnahme der aktiven Substanz über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.–26. Lebensstag erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebensstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebensstagen war die Exposition vergleichbar mit der in adulten Ratten. Die erhöhte Exposition beruhte wahrscheinlich, zumindest teilweise, auf der Unausgereiftheit der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme bei juvenilen Ratten. Es wurde keine behandlungsbedingte Mortalität bei juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebensstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.–50. Lebensstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulter Ratten.

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

Das kanzerogene Potenzial von Darunavir wurde durch Verabreichung an Mäusen und Ratten über eine Magensonde über bis zu 104 Wochen untersucht. Mäusen wurden tägliche Dosen von 150, 450 und 1.000 mg/kg verabreicht und Ratten wurden Dosen von 50, 150 und 500 mg/kg verabreicht. Es wurden bei Männchen und Weibchen beider Spezies dosisabhängige Steigerungen der Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome beobachtet. Bei männlichen Ratten wurden follikuläre Zelladenome der Schilddrüse beobachtet. Die Verabreichung von Darunavir führte nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Inzidenz von jeglichen anderen benignen oder malignen Neoplasien bei Mäusen oder Ratten. Die beobachteten Leberzell- und Schilddrüsentumoren bei Nagern werden für den Menschen als bedingt relevant betrachtet. Die wiederholte Verabreichung von Darunavir an Ratten verursachte eine

Induktion mikrosomaler Leberenzyme und eine gesteigerte Elimination von Schilddrüsenhormonen, was Ratten, nicht jedoch den Menschen für Schilddrüsenneoplasien prädisponiert. Bei den höchsten der untersuchten Dosierungen lag die systemische Exposition (basierend auf der AUC) von Darunavir zwischen dem 0,4- und 0,7-Fachen (Maus) und dem 0,7- und 1-Fachen (Ratte), verglichen mit denen, die bei den empfohlenen therapeutischen Dosen bei Menschen beobachtet wurden.

Nach 2-jähriger Anwendung von Darunavir bei Expositionen, die im Rahmen oder unter der humanen Exposition lagen, wurden Veränderungen der Nieren bei Mäusen (Nephrose) und Ratten (chronisch progressive Nephropathie) beobachtet.

Darunavir war bei einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Prüfungen, einschließlich der bakteriellen Rückmutation (Ames), der chromosomalen Aberration bei humanen Lymphozyten und bei dem *In-vivo*-Mikronukleus-Test an Mäusen weder mutagen noch genotoxisch.

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460a)  
Crospovidon (Typ A) (E 1202)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)

*Darunavir AL 400 mg Filmtabletten*

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talkum (E 553b)  
Gelborange S (E 110)

*Darunavir AL 800 mg Filmtabletten*

Tablettenüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350 (E 1521)  
Talkum (E 553)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Flasche:  
Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Blister:  
Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer HDPE-Flasche mit weißen (PP) kindergesichertem Verschluss.  
Aluminium-PVC/PE/PVDC-Blister.

*Darunavir AL 400 mg Filmtabletten*

Flasche:  
Originalpackung mit 60 Filmtabletten.

Blister:  
Originalpackung mit 30, 35, 70 und 90 Filmtabletten oder 30 × 1, 35 × 1, 70 × 1, 90 × 1 Filmtabletten (Einzeldosisblister).

*Darunavir AL 800 mg Filmtabletten*

Flasche:  
Originalpackung mit 30 und 90 (3 × 30) Filmtabletten.

Blister:  
Originalpackung mit 35, 60 und 70 Filmtabletten oder 35 × 1, 60 × 1, 70 × 1 Filmtabletten (Einzeldosisblister).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummern**

96580.00.00  
96582.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
07. Februar 2018  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
15. November 2021

**10. Stand der Information**

November 2023

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin