ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 100 mg Darunavir (als Ethanolat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219) 3,43mg/ ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiße bis gebrochen weiße, undurchsichtige Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

PREZISTA 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).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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
PREZISTA 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 PREZISTA 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 und Jugendlichen unter 12 Jahren indiziert, die unter 40 kg wiegen.

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) 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.

ART-vorbehandelte erwachsene Patienten
Die empfohlene Dosierung ist 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit dem Essen.

Es kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Cobicistat 150 mg einmal täglich oder Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen bei Patienten angewendet werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 10^6 Zellen/l besitzen.
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

Wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, ist die empfohlene Dosierung von PREZISTA 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit dem Essen.

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 15 kg Körpergewicht)
Die gewichtsbasierte Dosis von PREZISTA mit Ritonavir oder Cobicistat zusammen mit dem Essen für pädiatrische Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Dosis von Cobicistat, die mit PREZISTA bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden soll, ist nicht untersucht worden.

Dosierungsempfehlung für nicht vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre) für PREZISTA und Ritonavir[a] oder Cobicistat[b]	
Körpergewicht (kg)	**Dosis (einmal täglich eingenommen mit dem Essen)**
≥ 15 kg bis < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) Ritonavir einmal täglich
≥ 30 kg bis < 40 kg	675 mg (6,8 ml)[c] PREZISTA/100 mg (1,2 ml) Ritonavir einmal täglich
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) Ritonavir einmal täglich oder 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (Tablette) Cobicistat[b] einmal täglich

[a] mit Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml
[b] Jugendliche ab 12 Jahren
[c] zur einfacheren Dosierung der Suspension aufgerundet

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 15 kg Körpergewicht)
Im Allgemeinen wird empfohlen, PREZISTA zweimal täglich mit Ritonavir mit dem Essen einzunehmen.

Es kann ein einmal tägliches Dosierungsschema von PREZISTA mit Ritonavir oder Cobicistat zusammen mit dem Essen bei Patienten angewendet werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 10^6 Zellen/l besitzen.
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

Die gewichtsbasierte Dosis von PREZISTA mit Ritonavir oder Cobicistat für pädiatrische Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Die empfohlene Dosis von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir soll die für Erwachsene empfohlene Dosis (600/100 mg zweimal täglich oder 800/100 mg einmal täglich) nicht überschreiten. Die Dosis von PREZISTA mit Cobicistat bei Jugendlichen ab 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen, beträgt 800/150 mg einmal täglich mit dem Essen. Die Dosis

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

Dosierungsempfehlung für therapieerfahrene pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre) für PREZISTA und Ritonavir[a] oder Cobicistat[b]		
Körpergewicht (kg)	**Dosis (einmal täglich eingenommen mit dem Essen)**	**Dosis (zweimal täglich eingenommen mit dem Essen)**
≥ 15 kg bis < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) Ritonavir einmal täglich	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) Ritonavir zweimal täglich
≥ 30 kg bis < 40 kg	675 mg (6,8 ml)[c] PREZISTA/100 mg (1,2 ml) Ritonavir einmal täglich	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) Ritonavir zweimal täglich
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) Ritonavir einmal täglich oder 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (Tablette) Cobicistat[b] einmal täglich	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) Ritonavir zweimal täglich

[a] mit Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml
[b] Jugendliche ab 12 Jahren
[c] zur einfacheren Dosierung der Suspension aufgerundet

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

PREZISTA Suspension zum Einnehmen kann bei Patienten angewendet werden, die die PREZISTA-Tabletten nicht schlucken können. PREZISTA ist ebenfalls als 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg und 800 mg Filmtabletten erhältlich.

Hinweis bei ausgelassenen Dosen
Die folgende Empfehlung basiert auf der Halbwertszeit von Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat oder Ritonavir und dem empfohlenen Dosierungsintervall von ca. 12 Stunden (zweimal tägliche Einnahme) oder ca. 24 Stunden (einmal tägliche Einnahme).

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

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme des Arzneimittels erbricht, sollte er so schnell wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA mit 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 PREZISTA mit Cobicistat oder Ritonavir einzunehmen.

Spezielle Patientengruppen

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

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

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung 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, Tenofovirdisoproxil (als Fumarat, Phosphat oder Succinat) oder Adefovirdipivoxil.

Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Kinder und Jugendliche
PREZISTA 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).

PREZISTA 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).

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

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 PREZISTA/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit PREZISTA/Cobicistat schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). PREZISTA/Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

Art der Anwendung
Die Patienten sollten angewiesen werden, PREZISTA 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).

PREZISTA-Suspension wird oral angewendet. Die Flasche vor jeder Dosis kräftig schütteln. Die mitgelieferte Dosierungspipette darf für kein anderes Arzneimittel verwendet werden.

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

- Simvastatin, Lovastatin und Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5)
- Ticagrelor (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

PREZISTA 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 PREZISTA 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 α_1-saures Glykoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig, was auf eine Bindungssättigung hinweist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneimittel, die auch stark an α_1-saures Glykoprotein binden, aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich im zweiten und dritten Trimenon hat nachweislich zu geringer 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 PREZISTA/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit PREZISTA/Cobicistat schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6). PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

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

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

PREZISTA soll sofort abgesetzt werden, wenn sich Zeichen oder Symptome einer schweren Hautreaktion entwickeln. Diese können mit schweren Hautausschlägen oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasen, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Hepatitis und/oder Eosinophilie verbunden sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

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

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

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

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit PREZISTA 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 PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir.

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

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind 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 anwendet 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 Tenofovirdisoproxil und Cobicistat im Vergleich zu Therapieregimen, die Tenofovirdisoproxil ohne Cobicistat enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.

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

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

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

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

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der

Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Pharmakokinetischer Verstärker und Begleitmedikation
Darunavir besitzt unterschiedliche Interaktionsprofile, abhängig davon, ob der Wirkstoff 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 CYP3A-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 PREZISTA kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA kombiniert werden muss, sollte eine Dosierung von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Siehe Fachinformation von PREZISTA 75 mg, 150 mg und 600 mg Tabletten (siehe Abschnitt 4.5).

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

PREZISTA Suspension zum Einnehmen enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219). Natriummethyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

PREZISTA Suspension zum Einnehmen enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. sie ist nahezu „natriumfrei“.

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 CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen und Vorsicht ist geboten; diese Wechselwirkungen sind in der nachfolgenden Wechselwirkungstabelle beschrieben (z. B. Indinavir, Azol-Antimykotika wie Clotrimazol).

Arzneimittel, die 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 unten).

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

Die gleichzeitige Anwendung von 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 unten).

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

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

Eine klinische "Cocktail-Studie", in der eine Kombination von Arzneimitteln, die über die Cytochrome CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert werden, eingesetzt wurde, zeigte in Gegenwart von Darunavir/Ritonavir einen Anstieg der CYP2C9- und CYP2C19-Aktivität und eine Hemmung der CYP2D6-Aktivität, die dem niedrig dosierten Ritonavir zugeschrieben werden kann. Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP2D6 (z. B. Flecainid, Propafenon, Metoprolol) metabolisiert werden, kann zu erhöhten

Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, wodurch ihre therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert werden können. Die gleichzeitige Einnahme von Darunavir und Ritonavir mit Arzneimitteln, die primär über CYP2C9 (z. B. Warfarin) und CYP2C19 (z. B. Methadon) metabolisiert werden, kann bei solchen Arzneimitteln zu einer verminderten systemischen Verfügbarkeit führen, wodurch ihre therapeutische Wirksamkeit vermindert oder verkürzt werden kann.

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

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

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

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. 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 nachfolgender Tabelle gelistet. Die Richtung des Pfeils für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90% Konfidenzintervall des geometrischen Mittelwerts, wobei (↔) innerhalb, (↓) unter oder (↑) über dem 80-125%-Wert bedeutet (nicht untersucht als ND).

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

Die nachfolgende Liste von Beispielen für Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht vollständig, weshalb die Produktinformation jedes Arzneimittels, das gleichzeitig mit PREZISTA angewendet

wird, konsultiert werden sollte, um Informationen über den Stoffwechselweg, Wechselwirkungen, potentielle Risiken und spezifische Maßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung zu erhalten.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Dolutegravir	Dolutegravir AUC ↓ 22% Dolutegravir C_{24h} ↓ 38% Dolutegravir C_{max} ↓ 11% Darunavir ↔* * Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↓ 9% Didanosin C_{min} ND Didanosin C_{max} ↓ 16% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich. Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von geboostertem PREZISTA mit Essen eingenommen werden.
Tenofovirdisoproxil 245 mg einmal täglich‡	Tenofovir AUC ↑ 22% Tenofovir C_{min} ↑ 37% Tenofovir C_{max} ↑ 24% #Darunavir AUC ↑ 21% #Darunavir C_{min} ↑ 24% #Darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ Tenofovir durch den Effekt des MDR1-Transports in den Nierentubuli)	Wird Tenofovirdisoproxil mit geboostertem PREZISTA kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen. PREZISTA zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Dosiseinstellung von Tenofovirdisoproxil herangezogen wird.
Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofoviralafenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege der anderen NRTIs (Zidovudin, Emtricitabin, Stavudin und Lamivudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, dessen Metabolisierung nicht durch CYP450 vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit geboostertem PREZISTA zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich. PREZISTA zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Dosiseinstellung von Emtricitabin oder Lamivudin herangezogen wird.
Nicht-Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC ↑ 21% Efavirenz C_{min} ↑ 17% Efavirenz C_{max} ↑ 15% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C_{min} ↓ 31% #Darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ Efavirenz durch CYP3A-Inhibition) (↓ Darunavir durch CYP3A-Induktion)	Bei einer Kombination von Efavirenz und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist ggf. eine klinische Überwachung im Hinblick auf eine mit der erhöhten Verfügbarkeit von Efavirenz einhergehende ZNS-Toxizität angezeigt. Efavirenz in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin 100 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 37% Etravirin C_{min} ↓ 49% Etravirin C_{max} ↓ 32% Darunavir AUC ↑ 15% Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Nevirapin AUC ↑ 27% Nevirapin C_{min} ↑ 47% Nevirapin C_{max} ↑ 18% #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich. Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Rilpivirin 150 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC ↑ 130% Rilpivirin C_{min} ↑ 178% Rilpivirin C_{max} ↑ 79% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 11% Darunavir C_{max} ↔	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †		
Atazanavir 300 mg einmal täglich	Atazanavir AUC ↔ Atazanavir C_{min} ↑ 52% Atazanavir C_{max} ↓ 11% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich. PREZISTA 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).
Indinavir 800 mg zweimal täglich	Indinavir AUC ↑ 23% Indinavir C_{min} ↑ 125% Indinavir C_{max} ↔ #Darunavir AUC ↑ 24% #Darunavir C_{min} ↑ 44% #Darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.	Bei kombinierter Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt. PREZISTA 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).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↓ 26% #Darunavir C_{min} ↓ 42% #Darunavir C_{max} ↓ 17% Saquinavir AUC ↓ 6% Saquinavir C_{min} ↓ 18% Saquinavir C_{max} ↓ 6% Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich.	Eine kombinierte Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen. PREZISTA 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).
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †		
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich	Lopinavir AUC ↑ 9% Lopinavir C_{min} ↑ 23% Lopinavir C_{max} ↓ 2% Darunavir AUC ↓ 38%‡ Darunavir C_{min} ↓ 51%‡ Darunavir C_{max} ↓ 21%‡ Lopinavir AUC ↔ Lopinavir C_{min} ↑ 13% Lopinavir C_{max} ↑ 11% Darunavir AUC ↓ 41% Darunavir C_{min} ↓ 55% Darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte	Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40% wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von geboostertem PREZISTA und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
CCR5-ANTAGONISTEN		
Maraviroc 150 mg zweimal täglich	Maraviroc AUC ↑ 305% Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↑ 129% Die Darunavir/Ritonavir Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA sollte die Dosis von Maraviroc 150 mg zweimal täglich betragen.
α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANÄSTHETIKUM		
Alfentanil	Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch geboostertes PREZISTA inhibiert werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA		
Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit geboostertem PREZISTA ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin		Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg Einzeldosis	Digoxin AUC ↑ 61% Digoxin C_{min} ND Digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ Digoxin durch eine vermutliche P-gp-Inhibition)	Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin wird empfohlen, bei mit geboostertem PREZISTA behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin AUC ↑ 57% Clarithromycin C_{min} ↑ 174% Clarithromycin C_{max} ↑ 26% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C_{min} ↑ 1% #Darunavir C_{max} ↓ 17% 14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition)	Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit geboostertem PREZISTA ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.
ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Apixaban Rivaroxaban	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antikoagulanzien kann die Konzentrationen der Antikoagulanzien erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK), die durch CYP3A4 metabolisiert und durch P-gp transportiert werden, wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Dabigatranetexilat Edoxaban	Dabigatranetexilat (150 mg): Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Einzeldosis: Dabigatran AUC ↑ 72% Dabigatran C_{max} ↑ 64% Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich: Dabigatran AUC ↑ 18% Dabigatran C_{max} ↑ 22% Darunavir/Cobicistat 800/150 mg Einzeldosis: Dabigatran AUC ↑ 164% Dabigatran C_{max} ↑ 164% Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich: Dabigatran AUC ↑ 88% Dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunavir/Ritonavir: Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit PREZISTA/Ritonavir angewendet wird, soll eine klinische Überwachung und/oder eine Dosisreduktion des DOAK in Betracht gezogen werden. Darunavir/Cobicistat: Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit PREZISTA/Cobicistat angewendet wird, ist eine klinische Überwachung und eine Dosisreduktion erforderlich.
Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor die Konzentrationen von Ticagrelor erhöhen (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition).	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clopidogrel	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA kann die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindern, was zu einer Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).
Warfarin	Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA beeinflusst werden.	Im Falle einer Kombination von Warfarin mit geboostertem PREZISTA wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
ANTIKONVULSIVA		
Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und seiner pharmakokinetischen Verstärker senken. (Induktion der CYP450-Enzyme)	PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden. Die Anwendung dieser Arzneimittel mit PREZISTA/Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Carbamazepin 200 mg zweimal täglich	Carbamazepin AUC ↑ 45% Carbamazepin C_{min} ↑ 54% Carbamazepin C_{max} ↑ 43% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 15% Darunavir C_{max} ↔	Für PREZISTA/Ritonavir wird keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn die Notwendigkeit besteht, PREZISTA/Ritonavir und Carbamazepin zu kombinieren, sollten die Patienten auf potentielle Carbamazepin-bezogene Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Carbamazepin-Konzentrationen sollten überwacht und die Dosis auf ein adäquates Ansprechen hin titriert werden. Basierend auf den Untersuchungsergebnissen kann es erforderlich sein, die Carbamazepin-Dosis in Anwesenheit von PREZISTA/Ritonavir um 25% bis 50% zu reduzieren. Die Anwendung von Carbamazepin und PREZISTA zusammen mit Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clonazepam	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Clonazepam kann die Konzentrationen von Clonazepam erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam mit geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg einmal täglich Sertralin 50 mg einmal täglich	Paroxetin AUC ↓ 39% Paroxetin C_{min} ↓ 37% Paroxetin C_{max} ↓ 36% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔ Sertralin AUC ↓ 49% Sertralin C_{min} ↓ 49% Sertralin C_{max} ↓ 44% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↓ 6% #Darunavir C_{max} ↔ Im Gegensatz zu den Daten mit PREZISTA/Ritonavir kann PREZISTA/Cobicistat die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Die empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem PREZISTA ist eine Dosistitration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit geboostertem PREZISTA beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antidepressiva kann die Plasmakonzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Nicht untersucht. Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass PREZISTA zusammen mit Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige Patientenüberwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Cobicistat anwenden, empfohlen. (nicht zutreffend für PREZISTA zusammen mit Ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol	Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme) Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein. (Inhibition der CYP450-Enzyme)	Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit geboostertem PREZISTA angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Nicht untersucht. Geboostertes PREZISTA kann die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöhen und Posaconazol, Isavuconazol, Itraconazol oder Fluconazol können die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.
Clotrimazol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und geboostertem PREZISTA können sich die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Clotrimazol erhöhen. Darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell)	
GICHTTHERAPEUTIKA		
Colchicin	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin zusammen mit geboostertem PREZISTA kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTIMALARIAMITTEL		
Artemether/Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60	Artemether AUC ↓ 16% Artemether C_{min} ↔ Artemether C_{max} ↓ 18% Dihydroartemisinin AUC ↓ 18% Dihydroartemisinin C_{min} ↔ Dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18% Lumefantrin AUC ↑ 175% Lumefantrin C_{min} ↑ 126% Lumefantrin C_{max} ↑ 65% Darunavir AUC↔ Darunavir C_{min} ↓ 13% Darunavir C_{max} ↔	Geboostertes PREZISTA und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.
TUBERKULOSTATIKA		
Rifampicin Rifapentin	Nicht untersucht. Rifapentin und Rifampicin sind starke CYP3A-Induktoren und vermindern die Konzentrationen anderer Proteaseinhibitoren erheblich. Dies kann virologisches Versagen und Resistenzentwicklung zur Folge haben (CYP450-Enzyminduktion). Beim Versuch, der verminderten Exposition durch eine Erhöhung der Dosierung anderer Proteaseinhibitoren in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zu begegnen, wurden mit Rifampicin sehr häufig unerwünschte Wirkungen an der Leber beobachtet.	Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag	Rifabutin AUC** ↑ 55% Rifabutin C_{min}** ↑ ND Rifabutin C_{max}** ↔ Darunavir AUC ↑ 53% Darunavir C_{min} ↑ 68% Darunavir C_{max} ↑ 39% ** Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-*O*-Desacetyl-Metabolit) Die Interaktionsstudie zeigte eine vergleichbare systemische Rifabutin-Verfügbarkeit bei einer Behandlung mit 300 mg einmal täglich allein und mit 150 mg einmal jeden zweiten Tag in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich), bei einem ca. 10-fachen Anstieg der Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten 25-*O*-Desacetylrifabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-*O*-Desacetyl-Metabolit) um das 1,6-fache erhöht, während die C_{max} vergleichbar blieb. Daten zum Vergleich mit einer 150 mg einmal täglichen Dosierung fehlen. (Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.) Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin (150 mg einmal jeden zweiten Tag) wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet.	Eine Reduktion der Rifabutindosis um 75% der normalen Dosis von 300 mg/Tag (d.h. Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag) und ein verstärktes Monitoring hinsichtlich Rifabutin-bedingter Nebenwirkungen ist bei Patienten, die eine Kombination mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir erhalten, angezeigt. Im Falle von Sicherheitsbedenken, sollte eine weitere Verlängerung des Dosierungsintervalls von Rifabutin und/oder eine Überwachung der Rifabutin-Spiegel in Betracht gezogen werden. Offizielle Empfehlungen bezüglich einer angemessenen Behandlung von Tuberkulose bei HIV infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden. Basierend auf dem Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von PREZISTA/Ritonavir. Diese Dosisreduktion um 75% ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen). Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit Cobicistat und Rifabutin wird nicht empfohlen.
ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von geboostertem PREZISTA mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.
Everolimus Irinotecan		Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieses Antipsychotikums erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BETABLOCKER		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
CALCIUMKANALBLOCKER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Nicht untersucht. Bei Anwendung von geboostertem PREZISTA ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
CORTICOSTEROIDE		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison, Triamcinolon)	Fluticason: In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich gleichzeitig mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal viermal täglich über 7 Tage an gesunden Studienteilnehmern angewendet wurde, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während die endogenen Kortisol-Spiegel um etwa 86% absanken (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89%). Stärkere Wirkungen sind nach Inhalation von Fluticason zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticason erhalten hatten. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt. Andere Corticosteroide: Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit geboostertem PREZISTA verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von geboostertem PREZISTA und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclometason 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 PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen.
DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
NS3-4A-Protease-Inhibitoren		
Elbasvir/Grazoprevir	Geboostertes PREZISTA kann die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Glecaprevir/Pibrentasvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*	Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir oder seinen pharmakokinetischen Verstärkern vermindert. (CYP450-Induktion)	Geboostertes PREZISTA darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum)* enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten.
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER		
Lovastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↑ 3-4 fach Atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 fach Atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 fach [#]Darunavir/Ritonavir Atorvastatin AUC ↑ 290% [Ω] Atorvastatin C_{max} ↑ 319% [Ω] Atorvastatin C_{min} ND [Ω] [Ω] mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg	Soll Atorvastatin gleichzeitig mit geboostertem PREZISTA angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden.
Pravastatin 40 mg Einzeldosis	Pravastatin AUC ↑ 81%[¶] Pravastatin C_{min} ND Pravastatin C_{max} ↑ 63% [¶] eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der Studienteilnehmer beobachtet	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und geboostertem PREZISTA 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.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Rosuvastatin 10 mg einmal täglich	Rosuvastatin AUC ↑ 48%‖ Rosuvastatin C_{max} ↑ 144%‖ ‖ basierend auf publizierten Daten mit Darunavir/Ritonavir Rosuvastatin AUC ↑ 93%§ Rosuvastatin C_{max} ↑ 277%§ Rosuvastatin C_{min} ND§ § mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und geboostertem PREZISTA 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.
ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL		
Lomitapid	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
H_2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔	Geboostertes PREZISTA kann gleichzeitig mit H2-Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA. (CYP3A-Inhibition)	Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.
NARKOTIKA / BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT		
Methadon individuelle Dosisanpassung von 55 mg bis 150 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↓ 16% R(-) Methadon C_{min} ↓ 15% R(-) Methadon C_{max} ↓ 24% Im Gegensatz dazu, kann PREZISTA/Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen (siehe Fachinformation von Cobicistat).	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit geboostertem PREZISTA 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.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Buprenorphin/Naloxon 8/2 mg–16/4 mg einmal täglich	Buprenorphin AUC ↓ 11% Buprenorphin C_{min} ↔ Buprenorphin C_{max} ↓ 8% Norbuprenorphin AUC ↑ 46% Norbuprenorphin C_{min} ↑ 71% Norbuprenorphin C_{max} ↑ 36% Naloxon AUC ↔ Naloxon C_{min} ND Naloxon C_{max} ↔	Die klinische Relevanz der Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter bei Norbuprenorphin wurde bisher nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg einmal täglich)	Drospirenon AUC ↑ 58%[€] Drospirenon C_{min} ND[€] Drospirenon C_{max} ↑ 15%[€] Ethinylestradiol AUC ↓ 30%[€] Ethinylestradiol C_{min} ND[€] Ethinylestradiol C_{max} ↓ 14%[€] [€] mit Darunavir/Cobicistat	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit einem Drospirenon-haltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und geboostertem PREZISTA sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↓ 44%[β] Ethinylestradiol C_{min} ↓ 62%[β] Ehinylestradiol C_{max} ↓ 32%[β] Norethisteron AUC ↓ 14%[β] Norethisteron C_{min} ↓ 30%[β] Norethisteron C_{max} ↔[β] [β] mit Darunavir/Ritonavir	
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In einer Interaktionsstudie [#], ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir.	Die Kombination von Avanafil und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung anderer PDE-5-Hemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und geboostertem PREZISTA sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und geboostertem PREZISTA indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von geboostertem PREZISTA und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen.
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol 20 mg einmal täglich	[#]Darunavir AUC ↔ [#]Darunavir C_{min} ↔ [#]Darunavir C_{max} ↔	Geboostertes PREZISTA kann gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit geboostertem PREZISTA kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.	Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. Wenn geboostertes PREZISTA 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) Triazolam		Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam oder oral eingenommenem Midazolam und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION		
Dapoxetin	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nicht untersucht.	Mit Vorsicht anwenden. Es ist auf Nebenwirkungen von Fesoterodin oder Solifenacin zu achten; eine Dosisreduktion von Fesoterodin oder Solifenacin kann notwendig sein.

[#] 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 PREZISTA mit 100 mg Ritonavir und anderen HIV-PIs (z. B. (Fos)amprenavir und Tipranavir) sind bei HIV-Patienten nicht erwiesen. Entsprechend den derzeitigen Therapierichtlinien wird im Allgemeinen eine Zweifach-Therapie mit Proteaseinhibitoren nicht empfohlen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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. Während der Schwangerschaft soll keine Behandlung mit PREZISTA/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit PREZISTA/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 übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übergeht und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu einer Toxizität bei den Nachkommen führte.

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

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

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

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

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

In der 96-Wochen-Analyse war das Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naïven Studienteilnehmern ähnlich dem von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten Studienteilnehmern mit Ausnahme der Übelkeit, die häufiger bei ART-naïven Studienteilnehmern beobachtet wurde. Dies trat in Form von leichter

Übelkeit auf. In der 192-Wochen-Analyse bei ART-naïven Studienteilnehmern mit einer mittleren Behandlungsdauer von 162,5 Wochen mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde identifiziert.

Während der klinischen Phase-III-Studie GS-US-216-130 mit Darunavir/Cobicistat (N = 313 ART-naïve 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, Immunrekonstitutionssyndrom, Hautausschlag und Erbrechen.

Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

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

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

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Herpes simplex
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie Eosiniphilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig Gelegentlich	Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig Gelegentlich Selten	Schlaflosigkeit Depression, Desorientiertheit, Angstzustände, Schlafstörungen, abnorme Träume, Alpträume, verminderte Libido Verwirrtheitszustände, Stimmungsveränderung, Unruhe

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindel
Gelegentlich	Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit
Selten	Synkope, Krampfanfall, Ageusie, Störungen des Schlafrhythmus
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge
Selten	Sehstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Drehschwindel
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Tachykardie
Selten	akuter Myokardinfarkt, Sinusbradykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie, Erröten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Reizungen im Rachen
Selten	Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphtöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund
Selten	Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht
Gelegentlich	Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht

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

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

Beobachtete Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat bei Erwachsenen

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	(Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anorexie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig Häufig Gelegentlich	Diarrhö, Übelkeit Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig Gelegentlich	Leberenzyme erhöht Hepatitis*, zytolytische Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig Häufig Selten Nicht bekannt	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, juckender, generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis) Angioödem, Pruritus, Urtikaria DRESS*, Stevens-Johnson-Syndrom* Toxisch epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematische Pustulose*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig Gelegentlich	Myalgie Osteonekrose*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Kristall-Nephropathie*§
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Gynäkomastie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig Gelegentlich	Ermüdung (Fatigue) Asthenie
Untersuchungen	
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.

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

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag
In klinischen Studien war der Hautausschlag meist leicht bis mäßig ausgeprägt, trat oft innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und klang bei gleichbleibender Dosierung ab. Im Fall von schweren Hautreaktionen siehe Warnhinweise in Abschnitt 4.4. 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 PREZISTA/Ritonavir + Raltegravir häufiger auf als unter PREZISTA/Ritonavir ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne PREZISTA/Ritonavir. Hautausschlag, der von den Prüfärzten als arzneimittelbedingt eingestuft wurde, trat jedoch mit ähnlicher Häufigkeit auf. Die Expositions-adjustierten Raten für das Auftreten von Hautausschlag (jeglicher Kausalität) lagen bei 10,9; 4,2 bzw. 3,8 pro 100 Patientenjahren (PYR), und von arzneimittelbedingtem Hautausschlag bei 2,4; 1,1 bzw. 2,3 pro 100 PYR. Diese in klinischen Studien beobachteten Hautausschläge waren vom Schweregrad leicht bis mäßig und führten nicht zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Beurteilung der Sicherheit von PREZISTA 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 PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 21 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg (16 Teilnehmer von 15 kg bis < 20 kg), die PREZISTA Suspension zum Einnehmen zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 12 ART-naïve HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem

Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease *(K_D*-Wert von 4,5 x 10^{-12} 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_{50}-Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7 - 5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit EC_{50}-Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM.

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

Resistenz

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

Die Daten aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten Patienten (*TITAN*-Studie und gepoolte Analyse der *POWER* 1-, 2- und 3- und *DUET* 1- und 2-Studien) zeigten, dass das virologische Ansprechen auf PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert war, wenn 3 oder mehr Darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten.

Eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Darunavir im Vergleich zu Baseline (Anstieg der EC_{50}, fold change = FC) war mit einem verminderten virologischen Ansprechen assoziiert. Als unterer und oberer klinischer Cut-off wurden 10 und 40 identifiziert. Isolate mit einer Baseline-FC ≤ 10 sind empfindlich; Isolate mit FC > 10 bis 40 haben eine verminderte Empfindlichkeit; Isolate mit FC > 40 sind resistent (siehe Klinische Ergebnisse).

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

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

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

	ARTEMIS Woche 192	ODIN Woche 48		TITAN Woche 48
	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 294	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 296	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 298
Absolute Anzahl der virologischen Versagen[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebound	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Viruslast nie supprimiert	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)

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

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

[b] IAS-USA-Liste

Niedrige Resistenzraten des HIV-1-Virus wurden bei ART-naïven 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 folgende Tabelle zeigt die Entstehung von HIV-1-Protease-Mutationen und Resistenzen gegenüber HIV-PIs bei virologischen Versagern am Endpunkt der Studie GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Woche 48	
	ART-naïv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 295	ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 18
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen[a] und Genotyp-Daten, die am Endpunkt Mutationen[b] entwickeln, n/N		
Primäre (große) PI-Mutationen	0/8	1/7
PI-RAMs	2/8	1/7
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen[a] und Phänotyp-Daten, die Resistenzen gegenüber PIs am Endpunkt zeigen[c], 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

[a] virologisches Versagen war definiert als: niemals unterdrückt: bestätigte Verminderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline < 1 $\log_{10}$ und ≥ 50 Kopien/ml in Woche 8; Rebound: HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml gefolgt von einer bestätigten HIV-1-RNA bis ≥ 400 Kopien/ml oder einer bestätigten Steigerung um > 1 $\log_{10}$ der HIV-1-RNA gegenüber dem Nadir; Abbruch der Therapie mit einer HIV-1-RNA ≥ 400 Kopien/ml beim "last visit"

[b] IAS-USA-Liste

[c] In GS-US-216-130 war der Baseline-Phänotyp nicht verfügbar

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

Bei den Fällen von virologischem Versagen in der *ARTEMIS*-Studie wurden keine Kreuzresistenzen mit anderen PIs beobachtet. 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-naïven 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-naïv und 18 ART-vorbehandelt) untersucht. Diese Patienten erhielten Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit Cobicistat 150 mg einmal täglich mit einem vom Prüfarzt 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 ≥ 1.000 Kopien/ml zeigte. Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der Woche-48-Analyse der GS-US-216-130-Studie:

GS-US-216-130			
Behandlungserfolg in Woche 48	ART-naïv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 295	ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 18	Alle Studienteilnehmer Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Mittlere Veränderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline (log_{10} Kopien/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline[b]	+174	+102	+170

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus
[b] „Last Observation Carried Forward"-Bewertung

Wirksamkeit von PREZISTA 800 mg einmal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bei ART-naïven Patienten
Der Nachweis der Wirksamkeit von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich basiert auf den Analysen der 192-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie *ARTEMIS* bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, in der PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag (als zweimal tägliches Regime oder als einmal tägliches Regime gegeben) verglichen wurde. In beiden

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

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

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

[a] Daten basierend auf Analysen in Woche 48

[b] Daten basierend auf Analysen in Woche 96

[c] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[d] Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

[e] Non-completer wird als „Versager“ gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt

In der 48-Wochen-Analyse wurde die Nicht-Unterlegenheit der PREZISTA/Ritonavir-Behandlung bezüglich des virologischen Ansprechens, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, "Intent-To-Treat"- (ITT) und "On Protocol"-(OP), nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der Daten aus der 96-Wochen-Behandlung der *ARTEMIS*-Studie bestätigt. Diese Ergebnisse wurden in der *ARTEMIS*-Studie über 192 Wochen der Behandlung aufrechterhalten.

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

Die Nachweise für die Wirksamkeit von PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich) bei ART-vorbehandelten Patienten basieren auf der 96-Wochen-Analyse der Phase-III-Studie *TITAN* mit ART-vorbehandelten Lopinavir-naïven Patienten, auf der 48-Wochen-Analyse der Phase-III-Studie *ODIN* mit ART-vorbehandelten Patienten ohne DRV-RAMs und auf den Analysen der 96-

Wochen-Daten aus den Phase-IIb-Studien *POWER* 1 und 2 bei ART-vorbehandelten Patienten mit einem hohen Grad an PI-Resistenz.

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

Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen-Analyse der *TITAN*-Studie:

TITAN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 298	Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich + OBR N = 297	Behandlungs-unterschied (95% Konfidenzinter-vall der Differenz)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10^6/l)[c]	88	81	

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus
[b] Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort
[c] NC=F

In Woche 48 wurde Nicht-Unterlegenheit bezüglich virologischen Ansprechens der PREZISTA-/Ritonavir-Behandlung, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 400 und < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, ITT- und OP, nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden bei der Analyse der Daten der *TITAN*-Studie nach 96 Wochen Behandlung bestätigt, wobei 60,4% der Patienten im PREZISTA/Ritonavir-Arm HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 96 aufwiesen, verglichen mit 55,2% im Lopinavir/Ritonavir-Arm [Differenz: 5,2%, 95% Konfidenzintervall (-2,8; 13,1)].

ODIN ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z. B. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden.
Die Wirksamkeitsanalyse basiert auf einer Behandlung über 48 Wochen (siehe Tabelle unten). Beide Arme wendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von ≥ 2 NRTIs an.

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Baseline HIV-1 RNA (Kopien/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Baseline CD4+ Zellzahl (x 10^6/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)

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
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[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

[c] Stamm A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, und CRF06_CPX

[d] Differenz der Mittelwerte

[e] „Last Observation Carried Forward"-Bewertung

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%).

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

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

Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen- und 96-Wochen-Auswertungen der gepoolten *POWER*-1- und *POWER*-2-Studien.

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

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus
[b] „Last Observation Carried Forward“-Bewertung
[c] 95% Konfidenzintervall.

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

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

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

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

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

[a] Anzahl der Mutationen aus der Liste der Mutationen, die in Zusammenhang mit einer verminderten Ansprechrate auf PREZISTA/Ritonavir stehen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V oder L89V)
[b] Veränderung der Empfindlichkeit als EC_{50}
[c] „Patienten ohne oder mit erneuter Anwendung von ENF“ sind Patienten, die ENF nicht angewendet oder ENF nicht zum ersten Mal angewendet haben
[d] „Patienten mit erstmaliger Anwendung von ENF“ sind Patienten, die ENF zum ersten Mal angewendet haben

Kinder und Jugendliche

Wirksamkeit von PREZISTA mit Ritonavir bei pädiatrischen Patienten

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten von 6 bis < 18 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht
DELPHI ist eine offene Phase-II-Studie in der die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 80 ART-vorbehandelten HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten von 6 bis 17 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten PREZISTA/Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht).

Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 $\log_{10}$ versus Baseline definiert.

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

DELPHI	
Behandlungserfolg in Woche 48	PREZISTA/Ritonavir N = 80
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml[a]	47,5% (38)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline[b]	147

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] Non-completer wird als „Versager“ gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt.

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

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten von 3 bis < 6 Jahren
In der offenen Phase-II-Studie *ARIEL* wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA/Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen bei 21 ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 3 bis < 6 Jahren und 10 kg bis < 20 kg Körpergewicht evaluiert. Die Patienten erhielten ein gewichtsbasiertes zweimal tägliches Behandlungsregime. Patienten mit 10 kg bis < 15 kg Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 25/3 mg/kg zweimal täglich und Patienten mit 15 kg bis < 20 kg Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 375/50 mg zweimal täglich. In Woche 48 wurde das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem bestätigten HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma bei 16 pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 20 kg und bei 5 Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 15 kg, die PREZISTA/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten, evaluiert (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht).

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

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] NC=F

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

ART-naïve 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 PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 12 ART-naïven HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 12 bis unter 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen. Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 $\log_{10}$ versus Baseline definiert.

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

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] Non-completer wird als „Versager" gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt.

Wirksamkeit von PREZISTA mit Cobicistat bei pädiatrischen Patienten

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.

Virologischer Behandlungserfolg bei ART-vorbehandelten, virologisch supprimierten Jugendlichen in Woche 48	
GS-US-216-0128	
Behandlungserfolg in Woche 48	Darunavir/Cobicistat + mindestens 2 NRTIs (N = 7)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Snapshot-Algorithmus gemäß FDA-Empfehlung	85,7% (6)
CD4+ Prozentuale mediane Veränderung gegenüber Baseline[a]	-6,1%
CD4+-Zellzahl: Mediane Veränderung gegenüber Baseline[a]	-342 Zellen/mm³

[a] Keine Bewertung (beobachtete Daten).

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-infizierten Patienten untersucht. Die Darunavir-Exposition war bei den HIV-infizierten Patienten höher als bei den gesunden Studienteilnehmern. Die höhere Darunavir-Exposition bei HIV-infizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern erklärt sich möglicherweise durch die höheren Konzentrationen von α_1-saurem Glykoprotein (AAG) bei HIV-Infizierten, welche zu einer stärkeren Anbindung von Darunavir an Plasma-AAG und somit zu höheren Plasmakonzentrationen führen.

Darunavir wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. 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 Gegenwart von Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir niedriger als bei Einnahme mit Nahrung. Deshalb sollten PREZISTA-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_1-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 2x 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 ^{14}C-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten allesamt eine Aktivität, die um mindestens das Zehnfache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir einmal täglich eingenommen bei 12 ART-naïven pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht zeigte, dass PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, führte. Daher kann dieselbe einmal tägliche Dosierung bei therapieerfahrenen Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 10^6 Zellen/l besitzen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

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

	Erwachsene in Studie GS-US-216-0130, Woche 24 (Referenz)[a] Mittelwert (%CV) GLSM	**Jugendliche in Studie GS-US-216-0128, Tag 10 (Test)[b] Mittelwert (%CV) GLSM**	**GLSM Ratio (90%-KI) (Test/Referenz)**
N	60[c]	7	
DRV PK-Parameter			
AUC_{tau} (ng.h/ml)[d]	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml)[d]	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)

	Erwachsene in Studie GS-US-216-0130, Woche 24 (Referenz)[a] Mittelwert (%CV) GLSM	Jugendliche in Studie GS-US-216-0128, Tag 10 (Test)[b] Mittelwert (%CV) GLSM	GLSM Ratio (90%-KI) (Test/Referenz)
N	60[c]	7	
COBI PK-Parameter			
AUC_{tau} (ng.h/ml)[d]	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml)[d]	32,8 (289,4) 17,2[e]	28,3 (157,2) 22,0[e]	1,28 (0,51-3,22)

[a] Woche 24 intensive PK-Daten von Studienteilnehmern, die DRV 800 mg + COBI 150 mg erhielten.

[b] Tag 10 intensive PK-Daten von Studienteilnehmern, die DRV 800 mg + COBI 150 mg erhielten.

[c] N = 59 für AUC_{tau} und C_{tau}.

[d] Die Konzentration zur Stunde 0 (Prädosis) wurde in der Studie GS-US-216-0128 als Surrogat für die Konzentration nach 24 Stunden zur Schätzung der AUC_{tau} und C_{tau} verwendet.

[e] N = 57 und N = 5 für den geometrischen kQ-Mittelwert (GLSM) der C_{tau} in der Studie GS-US-216-0130 bzw. der Studie GS-US-216-0128.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Aus einer Stoffbilanz-Studie mit ^{14}C-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7% der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zur Anwendung von Darunavir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Untersuchungen vor; die populationsspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min, n = 20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung
Darunavir wird primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

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

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)[a]**	**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

[a] 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	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{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%, 32% 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 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 unten).

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	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

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 den selben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in Kombination mit Ritonavir bei Mäusen eine Teratogenität. Die Expositionen lagen jeweils unterhalb des humantherapeutischen Bereichs bei der empfohlenen klinischen Dosierung. In einer Untersuchung zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten führte Darunavir sowohl mit als auch ohne Ritonavir zu einer vorübergehenden Abnahme des Zuwachses an Körpergewicht bei den Nachkommen vor der Entwöhnung, und es kam zu einem verspäteten Öffnen der Augen und Ohren. In Kombination mit Ritonavir verursachte Darunavir eine Abnahme der Zahl an Jungtieren, die den Schreckreflex an Tag 15 der Laktation zeigten und zu einer verminderten Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte ausgelöst über die Aufnahme der aktiven Substanz über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.-26. Lebenstag erhielten, wurde eine

erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebenstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebenstagen war die Exposition vergleichbar mit der in adulten Ratten.
Die erhöhte Exposition beruhte wahrscheinlich, zumindestens teilweise, auf der Unausgereiftheit der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme bei juvenilen Ratten. Es wurde keine behandlungsbedingte Mortalität bei juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebenstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.-50. Lebenstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulter Ratten.

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

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

Hyprolose
mikrokristalline Cellulose
Carmellose-Natrium
Citronensäure-Monohydrat
Sucralose
Erdbeer-Sahne-Aroma
maskierendes Aroma
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Keiner starken Hitze aussetzen.
Im Originalbehältnis aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Glasflasche zur Mehrfachdosierung für 200 ml Suspension mit einem Polypropylen-Verschluss mit einer LDPE-Auskleidung, abgepackt mit einer 6 ml Dosierungspipette mit 0,2-ml-Graduierung. Der Flaschenhals enthält einen Einsatz aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), in den die Dosierungspipette gesteckt wird.

PREZISTA Suspension zum Einnehmen ist in Packungen mit einer Flasche erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Flasche vor jeder Dosis kräftig schütteln. Die beigefügte Dosierungspipette darf für kein anderes Arzneimittel zum Einnehmen verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

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

PREZISTA 600 mg Filmtabletten
Filmtablette.
Orangefarbene, ovale, 21,1 mm große Tablette mit Prägung "600MG" auf der einen Seite und "TMC" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

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

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) erwachsene Patienten
Dosierungsempfehlungen für ART-naïve Patienten siehe Fachinformation von PREZISTA 400 mg und 800 mg Tabletten.

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 15 kg Körpergewicht)
Die gewichtsbasierte Dosis von PREZISTA und Ritonavir für pädiatrische Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

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

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 15 kg Körpergewicht)
Im Allgemeinen wird empfohlen, PREZISTA zweimal täglich mit Ritonavir mit dem Essen einzunehmen.

Es kann ein einmal tägliches Dosierungsschema von PREZISTA mit Ritonavir zusammen mit dem Essen bei Patienten angewendet werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden, aber keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAMs)* und

< 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 10^6 Zellen/l besitzen.

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

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

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

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

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

Die alleinige Anwendung von 75 mg und 150 mg Tabletten oder der 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen zur Erreichung der empfohlenen Dosis von PREZISTA kann bei einer möglichen Überempfindlichkeit gegenüber spezifischen Farbstoffen angezeigt sein.

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

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

Leberfunktionsstörungen
Darunavir wird über das hepatische System verstoffwechselt. Bei Patienten mit milder (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht

zu empfehlen, jedoch sollte PREZISTA bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Schwere Leberfunktionsstörungen könnten zu einer erhöhten Verfügbarkeit von Darunavir führen und dessen Sicherheitsprofil verschlechtern. Deswegen darf PREZISTA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

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

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

Die gewichtsbasierten Dosisregime von PREZISTA und Ritonavir sind in den Tabellen oben dargestellt.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen. Zu diesen Wirkstoffen zählen z. B.:
- Alfuzosin
- Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin
- Astemizol, Terfenadin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.5)

- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, 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.

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

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

Darunavir bindet überwiegend an α1-saures Glykoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig, was auf eine Bindungssättigung hinweist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneimittel, die auch stark an α1-saures Glykoprotein binden, aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienten mit Begleiterkrankungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

Arzneimittel, die die Darunavir/Ritonavirverfügbarkeit beeinflussen
Darunavir und Ritonavir werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, wäre zu erwarten, dass sie die Clearance von Darunavir und Ritonavir erhöhen, was zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir führt (Beispiele sind Rifampicin, Johanniskraut, Lopinavir). Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir mit Ritonavir und anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, können die Clearance von Darunavir und Ritonavir vermindern und zu höheren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir führen (Beispiele sind Indinavir, Azol-Antimykotika wie Clotrimazol). Diese Interaktionen sind in der nachfolgenden Tabelle beschrieben.

Wechselwirkungstabelle
Wechselwirkungen zwischen PREZISTA/Ritonavir und antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle gelistet. Die Richtung des Pfeils für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90% Konfidenzintervall des geometrischen Mittelwerts, wobei (↔) innerhalb, (↓) unter oder (↑) über dem 80-125%-Wert bedeutet (nicht untersucht als ND).

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

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

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Dolutegravir	Dolutegravir AUC ↓ 22% Dolutegravir C_{24h} ↓ 38% Dolutegravir C_{max} ↓ 11% Darunavir ↔* * Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Dolutegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Raltegravir	Einige klinische Studien deuten darauf hin, dass Raltegravir eine mäßige Verringerung der Darunavir-Plasmakonzentrationen hervorrufen kann.	Derzeit scheint der Effekt von Raltegravir auf die Darunavir-Plasmakonzentrationen klinisch nicht relevant zu sein. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↓ 9% Didanosin C_{min} ND Didanosin C_{max} ↓ 16% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich. Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von PREZISTA/Ritonavir mit Essen eingenommen werden.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Tenofovirdisoproxil 245 mg einmal täglich‡	Tenofovir AUC ↑ 22% Tenofovir C_{min} ↑ 37% Tenofovir C_{max} ↑ 24% #Darunavir AUC ↑ 21% #Darunavir C_{min} ↑ 24% #Darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ Tenofovir durch den Effekt des MDR1-Transports in den Nierentubuli)	Wird Tenofovirdisoproxil mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen.
Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofoviralafenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich, wenn PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet wird.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege der anderen NRTIs (Zidovudin, Emtricitabin, Stavudin und Lamivudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, dessen Metabolisierung nicht durch CYP450 vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Nicht-Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC ↑ 21% Efavirenz C_{min} ↑ 17% Efavirenz C_{max} ↑ 15% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C_{min} ↓ 31% #Darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ Efavirenz durch CYP3A-Inhibition) (↓ Darunavir durch CYP3A-Induktion)	Bei einer Kombination von Efavirenz und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist ggf. eine klinische Überwachung im Hinblick auf eine mit der erhöhten Verfügbarkeit von Efavirenz einhergehende ZNS-Toxizität angezeigt. Efavirenz in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin 100 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 37% Etravirin C_{min} ↓ 49% Etravirin C_{max} ↓ 32% Darunavir AUC ↑ 15% Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Nevirapin AUC ↑ 27% Nevirapin C_{min} ↑ 47% Nevirapin C_{max} ↑ 18% #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Rilpivirin 150 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC ↑ 130% Rilpivirin C_{min} ↑ 178% Rilpivirin C_{max} ↑ 79% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 11% Darunavir C_{max} ↔	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †		
Atazanavir 300 mg einmal täglich	Atazanavir AUC ↔ Atazanavir C_{min} ↑ 52% Atazanavir C_{max} ↓ 11% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Indinavir 800 mg zweimal täglich	Indinavir AUC ↑ 23% Indinavir C_{min} ↑ 125% Indinavir C_{max} ↔ #Darunavir AUC ↑ 24% #Darunavir C_{min} ↑ 44% #Darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.	Bei kombinierter Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↓ 26% #Darunavir C_{min} ↓ 42% #Darunavir C_{max} ↓ 17% Saquinavir AUC ↓ 6% Saquinavir C_{min} ↓ 18% Saquinavir C_{max} ↓ 6% Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich.	Eine kombinierte Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †		
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich	Lopinavir AUC ↑ 9% Lopinavir C_{min} ↑ 23% Lopinavir C_{max} ↓ 2% Darunavir AUC ↓ 38%‡ Darunavir C_{min} ↓ 51%‡ Darunavir C_{max} ↓ 21%‡ Lopinavir AUC ↔ Lopinavir C_{min} ↑ 13% Lopinavir C_{max} ↑ 11% Darunavir AUC ↓ 41% Darunavir C_{min} ↓ 55% Darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte	Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40% wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
CCR5-ANTAGONISTEN		
Maraviroc 150 mg zweimal täglich	Maraviroc AUC ↑ 305% Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↑ 129% Die Darunavir/Ritonavir Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten	Die Dosierung von Maraviroc sollte 150 mg zweimal täglich betragen, bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir.
α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANÄSTHETIKUM		
Alfentanil	Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir inhibiert werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA		
Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin 0,4 mg Einzeldosis	Digoxin AUC ↑ 61% Digoxin C_{min} ND Digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ Digoxin durch eine vermutliche P-gp-Inhibition)	Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin empfiehlt sich, bei mit Darunavir/Ritonavir behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin AUC ↑ 57% Clarithromycin C_{min} ↑ 174% Clarithromycin C_{max} ↑ 26% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C_{min} ↑ 1% #Darunavir C_{max} ↓ 17% 14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition)	Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.
ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Apixaban Rivaroxaban	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antikoagulanzien kann die Konzentrationen der Antikoagulanzien erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK), die durch CYP3A4 metabolisiert und durch P-gp transportiert werden, wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Dabigatranetexilat Edoxaban	Dabigatranetexilat (150 mg): Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Einzeldosis: Dabigatran AUC ↑ 72% Dabigatran C_{max} ↑ 64% Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich: Dabigatran AUC ↑ 18% Dabigatran C_{max} ↑ 22%	Darunavir/Ritonavir: Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit PREZISTA/Ritonavir angewendet wird, soll eine klinische Überwachung und/oder eine Dosisreduktion des DOAK in Betracht gezogen werden.
Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor die Konzentrationen von Ticagrelor erhöhen (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition).	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clopidogrel	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA kann die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindern, was zu einer Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).
Warfarin	Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beeinflusst werden.	Im Falle einer Kombination von Warfarin mit PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
ANTIKONVULSIVA		
Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und seiner pharmakokinetischen Verstärker senken. (Induktion der CYP450-Enzyme)	PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Carbamazepin 200 mg zweimal täglich	Carbamazepin AUC ↑ 45% Carbamazepin C_{min} ↑ 54% Carbamazepin C_{max} ↑ 43% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 15% Darunavir C_{max} ↔	Für PREZISTA/Ritonavir wird keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn die Notwendigkeit besteht, PREZISTA/Ritonavir und Carbamazepin zu kombinieren, sollten die Patienten auf potentielle Carbamazepin-bezogene Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Carbamazepin-Konzentrationen sollten überwacht und die Dosis auf ein adäquates Ansprechen hin titriert werden. Basierend auf den Untersuchungsergebnissen kann es erforderlich sein, die Carbamazepin-Dosis in Anwesenheit von PREZISTA/Ritonavir um 25% bis 50% zu reduzieren.
Clonazepam	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Clonazepam kann die Konzentrationen von Clonazepam erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam mit geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg einmal täglich Sertralin 50 mg einmal täglich	Paroxetin AUC ↓ 39% Paroxetin C_{min} ↓ 37% Paroxetin C_{max} ↓ 36% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔ Sertralin AUC ↓ 49% Sertralin C_{min} ↓ 49% Sertralin C_{max} ↓ 44% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↓ 6% #Darunavir C_{max} ↔	Die empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist eine Dosistitration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Antidepressiva kann die Konzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol	Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme)	Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Nicht untersucht. PREZISTA kann die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöhen und Posaconazol, Isavuconazol, Itraconazol oder Fluconazol können die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, so sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.
Clotrimazol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir können sich die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Clotrimazol erhöhen. Darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell)	
GICHTTHERAPEUTIKA		
Colchicin	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Exposition von Colchicin ansteigen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin und PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
ANTIMALARIAMITTEL		
Artemether/Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60	Artemether AUC ↓ 16% Artemether C_{min} ↔ Artemether C_{max} ↓ 18% Dihydroartemisinin AUC ↓ 18% Dihydroartemisinin C_{min} ↔ Dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18% Lumefantrin AUC ↑ 175% Lumefantrin C_{min} ↑ 126% Lumefantrin C_{max} ↑ 65% Darunavir AUC↔ Darunavir C_{min} ↓ 13% Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.

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

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.
Everolimus Irinotecan		Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BETABLOCKER		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
CALCIUMKANALBLOCKER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Nicht untersucht. Bei Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
CORTICOSTEROIDE		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison, Triamcinolon)	Fluticason: In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich gleichzeitig mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal viermal täglich über 7 Tage an gesunden Studienteilnehmern angewendet wurde, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während die endogenen Kortisol-Spiegel um etwa 86% absanken (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89%). Stärkere Wirkungen sind nach Inhalation von Fluticason zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticason erhalten hatten. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt. Andere Corticosteroide: Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt	Die gleichzeitige Gabe von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclometason sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Darunavir verringern. (CYP3A-Induktion)	Systemisches Dexamethason sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Bosentan ansteigen. Es wird erwartet, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder seiner pharmakokinetischen Verstärker vermindert. (CYP3A-Induktion)	Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden.
DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
NS3-4A-Proteaseinhibitoren		
Elbasvir/Grazoprevir	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Glecaprevir/Pibrentasvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*	Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir vermindert. (CYP450-Induktion)	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum)* enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten.
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER		
Lovastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↑ 3-4 fach Atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 fach Atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 fach [#]Darunavir/Ritonavir	Soll Atorvastatin gleichzeitig mit PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden.
Pravastatin 40 mg Einzeldosis	Pravastatin AUC ↑ 81%[¶] Pravastatin C_{min} ND Pravastatin C_{max} ↑ 63% [¶] eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der Studienteilnehmer beobachtet	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Rosuvastatin 10 mg einmal täglich	Rosuvastatin AUC ↑ 48%‖ Rosuvastatin C_{max} ↑ 144%‖ ‖ basierend auf publizierten Daten mit Darunavir/Ritonavir	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL		
Lomitapid	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
H_2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit H2-Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir. (CYP3A-Inhibition)	Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.
NARKOTIKA / BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT		
Methadon individuelle Dosisanpassung von 55 mg bis 150 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↓ 16% R(-) Methadon C_{min} ↓ 15% R(-) Methadon C_{max} ↓ 24%	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit PREZISTA/Ritonavir begonnen wird. Aufgrund der Induktion des Metabolismus durch Ritonavir kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum trotzdem eine höhere Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Buprenorphin/Naloxon 8/2 mg–16/4 mg einmal täglich	Buprenorphin AUC ↓ 11% Buprenorphin C_{min} ↔ Buprenorphin C_{max} ↓ 8% Norbuprenorphin AUC ↑ 46% Norbuprenorphin C_{min} ↑ 71% Norbuprenorphin C_{max} ↑ 36% Naloxon AUC ↔ Naloxon C_{min} ND Naloxon C_{max} ↔	Die klinische Relevanz der Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter bei Norbuprenorphin wurde bisher nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA/Ritonavir dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei der Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg einmal täglich)	Nicht untersucht mit Darunavir/Ritonavir.	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit einem Drospirenon-haltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↓ 44% [β] Ethinylestradiol C_{min} ↓ 62% [β] Ehinylestradiol C_{max} ↓ 32% [β] Norethisteron AUC ↓ 14% [β] Norethisteron C_{min} ↓ 30% [β] Norethisteron C_{max} ↔ [β] [β] mit Darunavir/Ritonavir	Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In einer Interaktionsstudie [#], ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir.	Die Kombination von Avanafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von anderen PDE-5-Hemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen. (CYP3A-Inhibition)	Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol 20 mg einmal täglich	[#]Darunavir AUC ↔ [#]Darunavir C_{min} ↔ [#]Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit PREZISTA/Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. Wenn PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit parenteral verabreichtem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.
Midazolam (oral) Triazolam		PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Triazolam oder oralem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION		
Dapoxetin	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nicht untersucht.	Mit Vorsicht anwenden. Es ist auf Nebenwirkungen von Fesoterodin oder Solifenacin zu achten; eine Dosisreduktion von Fesoterodin oder Solifenacin kann notwendig sein.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100

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

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

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Herpes simplex
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig Gelegentlich	Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig Gelegentlich Selten	Schlaflosigkeit Depression, Desorientiertheit, Angstzustände, Schlafstörungen, abnorme Träume, Alpträume, verminderte Libido Verwirrtheitszustände, Stimmungsveränderung, Unruhe
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig Gelegentlich Selten	Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindel Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit Synkope, Krampfanfall, Ageusie, Störungen des Schlafrhythmus
Augenerkrankungen	
Gelegentlich Selten	konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge Sehstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Drehschwindel

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Tachykardie
Selten	akuter Myokardinfarkt, Sinusbradykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie, Erröten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Reizungen im Rachen
Selten	Rhinorrhö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphtöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund
Selten	Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht
Gelegentlich	Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag), Pruritus
Gelegentlich	Angioödem, generalisierter Hautausschlag, allergische Dermatitis, Urtikaria, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Alopezie, Akne, trockene Haut, Nagelpigmentierung
Selten	DRESS, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Dermatitis, seborrhoische Dermatitis, Hautläsionen, Xerodermie
Nicht bekannt	Toxisch epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie, Osteonekrose, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut
Selten	muskuloskelettale Steifigkeit, Arthritis, Gelenksteifigkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, Proteinurie, Bilirubinurie, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie
Selten	verminderte renale Kreatinin-Clearance, Kristall-Nephropathie[§]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	erektile Dysfunktion, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie, Ermüdung (Fatigue)
Gelegentlich	Pyrexie, Thoraxschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz
Selten	Schüttelfrost, anomales Gefühl, Xerosis

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

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Beurteilung der Sicherheit 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 PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 21 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg (16 Teilnehmer von 15 kg bis < 20 kg), die PREZISTA Suspension zum Einnehmen zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 12 ART-naïve HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease *(K_D*-Wert von 4,5 x 10^{-12} 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_{50}-Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7 - 5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit EC_{50}-Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM.

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

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

Die Daten aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten Patienten (*TITAN*-Studie und gepoolte Analyse der *POWER* 1-, 2- und 3- und *DUET* 1- und 2-Studien) zeigten, dass das virologische Ansprechen auf PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert war, wenn 3 oder mehr Darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten.

Eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Darunavir im Vergleich zu Baseline (Anstieg der EC_{50}, fold change = FC) war mit einem verminderten virologischen Ansprechen assoziiert. Als unterer und oberer klinischer Cut-off wurden 10 und 40 identifiziert. Isolate mit einer Baseline-FC ≤ 10 sind empfindlich; Isolate mit FC > 10 bis 40 haben eine verminderte Empfindlichkeit; Isolate mit FC > 40 sind resistent (siehe Klinische Ergebnisse).

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

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

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

	ARTEMIS Woche 192	ODIN Woche 48		TITAN Woche 48
	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 294	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 296	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 298
Absolute Anzahl der virologischen Versagen[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebound	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Viruslast nie supprimiert	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/Endpunkt-Genotypen, die am Endpunkt Mutationen[b] entwickeln, n/N				
Primäre (majore) PI-Mutationen	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/Endpunkt-Phänotypen, die einen Verlust der Empfindlichkeit gegen Pis am Endpunkt im Vergleich zu Studienbeginn zeigen, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
Saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

[b] IAS-USA-Liste

Kreuzresistenz

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

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

Klinische Ergebnisse

Erwachsene Patienten

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

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

Die Nachweise für die Wirksamkeit von PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich) bei ART-vorbehandelten Patienten basieren auf der 96-Wochen-Analyse der Phase-III-Studie

TITAN mit ART-vorbehandelten Lopinavir-naïven Patienten, auf der 48-Wochen-Analyse der Phase-III-Studie *ODIN* mit ART-vorbehandelten Patienten ohne DRV-RAMs und auf den Analysen der 96-Wochen-Daten aus den Phase-Iib-Studien *POWER* 1 und 2 bei ART-vorbehandelten Patienten mit einem hohen Grad an PI-Resistenz.

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

Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen-Analyse der *TITAN*-Studie:

TITAN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 298	Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich + OBR N = 297	Behandlungs-unterschied (95% Konfidenzinter-vall der Differenz)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml[a]	70,8% (211)	60,3% (179)	10,5% (2,9; 18,1)[b]
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10^6/l)[c]	88	81	

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

[c] NC=F

In Woche 48 wurde Nicht-Unterlegenheit bezüglich virologischen Ansprechens der PREZISTA-/Ritonavir-Behandlung, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 400 und < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, ITT- und OP, nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden bei der Analyse der Daten der *TITAN*-Studie nach 96 Wochen Behandlung bestätigt, wobei 60,4% der Patienten im PREZISTA/Ritonavir-Arm HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 96 aufwiesen, verglichen mit 55,2% im Lopinavir/Ritonavir-Arm [Differenz: 5,2%, 95% Konfidenzintervall (-2,8; 13,1)].

ODIN ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z. B. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden.
Die Wirksamkeitsanalyse basiert auf einer Behandlung über 48 Wochen (siehe Tabelle unten). Beide Arme wendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von ≥ 2 NRTIs an.

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Baseline HIV-1 RNA (Kopien/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Baseline CD4+ Zellzahl (x 10^6/l)			

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
≥ 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[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

[c] Stamm A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, und CRF06_CPX

[d] Differenz der Mittelwerte

[e] „Last Observation Carried Forward"-Bewertung

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%).

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

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

Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen- und 96-Wochen-Auswertungen der gepoolten *POWER*-1- und *POWER*-2-Studien.

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

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] „Last Observation Carried Forward"-Bewertung

[c] 95% Konfidenzintervall.

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

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

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

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

	Anzahl der Baseline-Mutationen[a]				**Baseline DRV-FC[b]**			
Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24) %, n/N	**Alle Bereiche**	**0-2**	**3**	**≥ 4**	**Alle Bereiche**	**≤10**	**10-40**	**> 40**
Alle Patienten	45% 455/1.014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1.014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Patienten ohne oder mit erneuter Anwendung von ENF[c]	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94

	Anzahl der Baseline-Mutationen[a]				Baseline DRV-FC[b]			
Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24) %, n/N	**Alle Bereiche**	**0-2**	**3**	**≥ 4**	**Alle Bereiche**	**≤10**	**10-40**	**> 40**
Patienten mit erstmaliger Anwendung von ENF[d]	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

[b] Veränderung der Empfindlichkeit als EC_{50}

[c] „Patienten ohne oder mit erneuter Anwendung von ENF“ sind Patienten, die ENF nicht angewendet oder ENF nicht zum ersten Mal angewendet haben

[d] „Patienten mit erstmaliger Anwendung von ENF“ sind Patienten, die ENF zum ersten Mal angewendet haben

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

DELPHI	
Behandlungserfolg in Woche 48	PREZISTA/Ritonavir N = 80
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml[a]	47,5% (38)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline[b]	147

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] Non-completer wird als „Versager“ gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt.

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

ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten von 3 bis < 6 Jahren

In der offenen Phase-II-Studie ***ARIEL*** wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von PREZISTA/Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen bei 21 ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 3 bis

< 6 Jahren und 10 kg bis < 20 kg Körpergewicht evaluiert. Die Patienten erhielten ein gewichtsbasiertes zweimal tägliches Behandlungsregime. Patienten mit 10 kg bis < 15 kg Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 25/3 mg/kg zweimal täglich und Patienten mit 15 kg bis < 20 kg Körpergewicht erhielten Darunavir/Ritonavir 375/50 mg zweimal täglich. In Woche 48 wurde das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem bestätigten HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma bei 16 pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 20 kg und bei 5 Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 15 kg, die PREZISTA/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten, evaluiert (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht).

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

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus
[b] NC=F

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Darunavir mit gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir wurden an gesunden erwachsenen Freiwilligen sowie an HIV-infizierten Patienten untersucht. Die Darunavir-Exposition war bei den HIV-infizierten Patienten höher als bei den gesunden Studienteilnehmern. Die höhere Darunavir-Exposition bei HIV-infizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern erklärt sich möglicherweise durch die höheren Konzentrationen von α_1-saurem Glykoprotein (AAG) bei HIV-Infizierten, welche zu einer stärkeren Anbindung von Darunavir an Plasma-AAG und somit zu höheren Plasmakonzentrationen führen.

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

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

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

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

Verteilung
Darunavir wird zu ca. 95% an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das α_1-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 2x 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 ^{14}C-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten allesamt eine Aktivität, die um mindestens das Zehnfache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

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

Besondere Patientengruppen

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

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

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir einmal täglich eingenommen bei 12 ART-naïven pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht zeigte, dass PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, führte. Daher kann dieselbe einmal tägliche Dosierung bei therapieerfahrenen Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 10^6 Zellen/l besitzen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V

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

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

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

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

Nierenfunktionsstörung
Aus einer Stoffbilanz-Studie mit ^{14}C-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7% der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.
Zur Anwendung von Darunavir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Untersuchungen vor; die populationsspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min, n = 20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung
Darunavir wird primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

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

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)[a]**	**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

[a] 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	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{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%, 32% bzw. 50% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Veränderungen an der Leber (Leberhypertrophie, Vakuolenbildung, erhöhte Leberenzym-Werte) und an der Schilddrüse (Follikelhypertrophie) wurden beobachtet. Bei Ratten führte die Kombination von Darunavir mit Ritonavir im Vergleich zu alleiniger Anwendung von Darunavir zu einem geringfügigen Anstieg des Effektes auf die Erythrozyten-Parameter, die Leber und die 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 den selben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in Kombination mit Ritonavir bei Mäusen eine Teratogenität. Die Expositionen lagen jeweils unterhalb des humantherapeutischen Bereichs bei der empfohlenen klinischen Dosierung. In einer Untersuchung zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten führte Darunavir sowohl mit als auch ohne Ritonavir zu einer vorübergehenden Abnahme des Zuwachses an Körpergewicht bei den Nachkommen vor der Entwöhnung, und es kam zu einem verspäteten Öffnen der Augen und Ohren. In Kombination mit Ritonavir verursachte Darunavir eine Abnahme der Zahl an Jungtieren, die den Schreckreflex an Tag 15 der Laktation zeigten und zu einer verminderten Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte ausgelöst über die Aufnahme der aktiven Substanz über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.-26. Lebenstag erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebenstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebenstagen war die Exposition vergleichbar mit der in adulten Ratten.
Die erhöhte Exposition beruhte wahrscheinlich, zumindestens teilweise, auf der Unausgereiftheit der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme bei juvenilen Ratten. Es wurde keine behandlungsbedingte Mortalität bei juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebenstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.-50. Lebenstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulter Ratten.

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

Das kanzerogene Potential von Darunavir wurde durch Verabreichung an Mäusen und Ratten über eine Magensonde über bis zu 104 Wochen untersucht. Mäusen wurden tägliche Dosen von 150, 450 und 1.000 mg/kg verabreicht und Ratten wurden Dosen von 50, 150 und 500 mg/kg verabreicht. Es wurden bei Männchen und Weibchen beider Spezies dosisabhängige Steigerungen der Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome beobachtet. Bei männlichen Ratten wurden follikuläre Zelladenome der Schilddrüse beobachtet. Die Verabreichung von Darunavir führte nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Inzidenz von jeglichen anderen benignen oder malignen Neoplasien bei Mäusen oder Ratten. Die beobachteten Leberzell- und Schilddrüsentumoren bei Nagern werden für den Menschen als bedingt relevant betrachtet. Die wiederholte Verabreichung von Darunavir an Ratten verursachte eine Induktion mikrosomaler Leberenzyme und eine gesteigerte Elimination von Schilddrüsenhormonen, was Ratten, nicht jedoch den Menschen für Schilddrüsen-neoplasien prädisponiert. Bei den höchsten der untersuchten Dosierungen lag die systemische Exposition (basierend auf der AUC) von Darunavir zwischen dem 0,4- und 0,7-Fachen (Maus) und dem 0,7- und 1-Fachen (Ratte), verglichen mit denen, die bei den empfohlenen therapeutischen Dosen bei Menschen beobachtet wurden.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

PREZISTA 75 mg Filmtabletten
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat

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

PREZISTA 150 mg Filmtabletten
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat

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

PREZISTA 600 mg Filmtabletten
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

PREZISTA 600 mg Filmtabletten
EU/1/06/380/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
PREZISTA 800 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 400 mg Darunavir (als Ethanolat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 0,834 mg Gelborange S (E110).

PREZISTA 800 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
Filmtablette.
Hell orangefarbene, ovale, 19,1 mm große Tablette mit Prägung "400MG" auf der einen Seite und "TMC" auf der anderen Seite.

PREZISTA 800 mg Filmtabletten
Filmtablette.
Dunkelrote, ovale, 20,0 mm große Tablette mit Prägung "800" auf der einen Seite und "T" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1).

PREZISTA 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).

PREZISTA 400 mg und 800 mg Tabletten 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-naïv) sind (siehe Abschnitt 4.2).
- ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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
PREZISTA 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 PREZISTA 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.

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

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) 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.
PREZISTA 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 CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 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. PREZISTA 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 PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 75 mg, 150 mg oder 600 mg Tabletten).

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

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) pädiatrische Patienten (3 bis 17 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht)
Die empfohlene Dosierung ist 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich mit dem Essen oder 800 mg einmal täglich zusammen mit Cobicistat 150 mg einmal täglich mit dem Essen (bei Jugendlichen ab 12 Jahren). PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 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. PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen, 75 mg, 150 mg und 600 mg Tabletten beschrieben.

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

Hinweis bei ausgelassenen Dosen
Falls eine einmal täglich eingenommene Dosis PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA mit Cobicistat oder Ritonavir einzunehmen.

Spezielle Patientengruppen

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

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

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung 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, Tenofovirdisoproxil (als Fumarat, Phosphat oder Succinat) oder Adefovirdipivoxil.
Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

Kinder und Jugendliche
PREZISTA 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).

PREZISTA 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 PREZISTA 400 und 800 mg Tabletten nicht geeignet. Es sind andere Formulierungen verfügbar, siehe Fachinformation von PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg Tabletten und 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

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

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 PREZISTA/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit PREZISTA/Cobicistat schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). PREZISTA/Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

PREZISTA 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 PREZISTA 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 α_1-saures Glykoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig, was auf eine Bindungssättigung hinweist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneimittel, die auch stark an α_1-saures Glykoprotein binden, aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden (siehe Abschnitt 4.5).

<u>ART-vorbehandelte Patienten – einmal tägliche Dosierung</u>
Bei ART-vorbehandelten Patienten sollte PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich nicht angewendet werden, wenn die Patienten HI-Viren mit einer

oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs), ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4+-Zellzahl von < 100 x 10^6 Zellen/l haben (siehe Abschnitt 4.2). In dieser Population wurden Kombinationen mit einem anderen optimierten Basisregime (OBR) als ≥ 2 NRTIs nicht untersucht. Es stehen nur eingeschränkt Daten für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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 PREZISTA/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit PREZISTA/Cobicistat schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6). PREZISTA in Verbindung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

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

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

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

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

Hepatotoxizität
Es wurde über Arzneimittel-induzierte Hepatitis (z. B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter PREZISTA berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms mit Darunavir/Ritonavir (N = 3.063) wurde Hepatitis bei 0,5% der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit PREZISTA/Ritonavir erhielten, berichtet. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, inklusive chronisch aktiver Hepatitis B oder C, haben ein erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen

einschließlich schwerer und potenziell tödlicher Nebenwirkungen auf die Leber. Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C, beachten Sie bitte die relevanten Produktinformationen für diese Arzneimittel.

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit PREZISTA 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 PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir.

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

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind 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 anwendet 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 Tenofovirdisoproxil und Cobicistat im Vergleich zu Therapieregimen, die Tenofovirdisoproxil ohne Cobicistat enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.

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

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

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

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

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

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

Pharmakokinetischer Verstärker und Begleitmedikation
Darunavir besitzt unterschiedliche Interaktionsprofile, abhängig davon, ob der Wirkstoff 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 CYP3A-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 PREZISTA einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA kombiniert werden muss, sollte eine Dosierung von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Siehe Fachinformation von PREZISTA 75 mg, 150 mg und 600 mg Tabletten (siehe Abschnitt 4.5).

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

PREZISTA 400 mg Tabletten enthalten Gelborange S (E110), welches allergische Reaktionen hervorrufen kann.

PREZISTA 400 mg und 800 mg Tabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen und Vorsicht ist geboten; diese Wechselwirkungen sind in der nachfolgenden Wechselwirkungstabelle beschrieben (z. B. Indinavir, Azol-Antimykotika wie Clotrimazol).

Arzneimittel, die 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 unten).

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

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

Die 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 unten).

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

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 nachfolgender Tabelle gelistet. Die Richtung des Pfeils für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90% Konfidenzintervall des geometrischen Mittelwerts, wobei (↔) innerhalb, (↓) unter oder (↑) über dem 80-125%-Wert bedeutet (nicht untersucht als ND).

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

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

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL		
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren		
Dolutegravir	Dolutegravir AUC ↓ 22% Dolutegravir C_{24h} ↓ 38% Dolutegravir C_{max} ↓ 11% Darunavir ↔* * Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Didanosin AUC ↓ 9% Didanosin C_{min} ND Didanosin C_{max} ↓ 16% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich. Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von geboostertem PREZISTA mit Essen eingenommen werden.
Tenofovirdisoproxil 245 mg einmal täglich[‡]	Tenofovir AUC ↑ 22% Tenofovir C_{min} ↑ 37% Tenofovir C_{max} ↑ 24% [#]Darunavir AUC ↑ 21% [#]Darunavir C_{min} ↑ 24% [#]Darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ Tenofovir durch den Effekt des MDR1-Transports in den Nierentubuli)	Wird Tenofovirdisoproxil mit geboostertem PREZISTA kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen. PREZISTA zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Dosiseinstellung von Tenofovirdisoproxil herangezogen wird.
Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofoviralafenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Nicht untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Eliminationswege der anderen NRTIs (Zidovudin, Emtricitabin, Stavudin und Lamivudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, dessen Metabolisierung nicht durch CYP450 vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit geboostertem PREZISTA zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich. PREZISTA zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Dosiseinstellung von Emtricitabin oder Lamivudin herangezogen wird.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Nicht-Nukleo(s/t)idische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC ↑ 21% Efavirenz C_{min} ↑ 17% Efavirenz C_{max} ↑ 15% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C_{min} ↓ 31% #Darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ Efavirenz durch CYP3A-Inhibition) (↓ Darunavir durch CYP3A-Induktion)	Bei einer Kombination von Efavirenz und PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir ist ggf. eine klinische Überwachung im Hinblick auf eine mit der erhöhten Verfügbarkeit von Efavirenz einhergehende ZNS-Toxizität angezeigt. Efavirenz in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit PREZISTA/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Etravirin 100 mg zweimal täglich	Etravirin AUC ↓ 37% Etravirin C_{min} ↓ 49% Etravirin C_{max} ↓ 32% Darunavir AUC ↑ 15% Darunavir C_{min} ↔ Darunavir C_{max} ↔	PREZISTA kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Nevirapin 200 mg zweimal täglich	Nevirapin AUC ↑ 27% Nevirapin C_{min} ↑ 47% Nevirapin C_{max} ↑ 18% #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich. Die gleichzeitige Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin 150 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC ↑ 130% Rilpivirin C_{min} ↑ 178% Rilpivirin C_{max} ↑ 79% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 11% Darunavir C_{max} ↔	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †		
Atazanavir 300 mg einmal täglich	Atazanavir AUC ↔ Atazanavir C_{min} ↑ 52% Atazanavir C_{max} ↓ 11% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔ Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.	Die gleichzeitige Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich. PREZISTA 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).
Indinavir 800 mg zweimal täglich	Indinavir AUC ↑ 23% Indinavir C_{min} ↑ 125% Indinavir C_{max} ↔ #Darunavir AUC ↑ 24% #Darunavir C_{min} ↑ 44% #Darunavir C_{max} ↑ 11% Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.	Bei kombinierter Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt. PREZISTA 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 1.000 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↓ 26% #Darunavir C_{min} ↓ 42% #Darunavir C_{max} ↓ 17% Saquinavir AUC ↓ 6% Saquinavir C_{min} ↓ 18% Saquinavir C_{max} ↓ 6% Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich.	Eine kombinierte Anwendung von PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen. PREZISTA 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).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †		
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich	Lopinavir AUC ↑ 9% Lopinavir C_{min} ↑ 23% Lopinavir C_{max} ↓ 2% Darunavir AUC ↓ 38%‡ Darunavir C_{min} ↓ 51%‡ Darunavir C_{max} ↓ 21%‡ Lopinavir AUC ↔ Lopinavir C_{min} ↑ 13% Lopinavir C_{max} ↑ 11% Darunavir AUC ↓ 41% Darunavir C_{min} ↓ 55% Darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte	Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40% wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von geboostertem PREZISTA und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
CCR5-ANTAGONISTEN		
Maraviroc 150 mg zweimal täglich	Maraviroc AUC ↑ 305% Maraviroc C_{min} ND Maraviroc C_{max} ↑ 129% Die Darunavir/Ritonavir Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA sollte die Dosis von Maraviroc 150 mg zweimal täglich betragen.
α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass PREZISTA die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANÄSTHETIKUM		
Alfentanil	Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch geboostertes PREZISTA inhibiert werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA		
Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit geboostertem PREZISTA ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Digoxin 0,4 mg Einzeldosis	Digoxin AUC ↑ 61% Digoxin C_{min} ND Digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ Digoxin durch eine vermutliche P-gp-Inhibition)	Auf Grund der engen therapeutischen Breite von Digoxin wird empfohlen, bei mit geboostertem PREZISTA behandelten Patienten zunächst die geringstmögliche Dosis von Digoxin zu verordnen. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin AUC ↑ 57% Clarithromycin C_{min} ↑ 174% Clarithromycin C_{max} ↑ 26% #Darunavir AUC ↓ 13% #Darunavir C_{min} ↑ 1% #Darunavir C_{max} ↓ 17% 14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit PREZISTA/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition)	Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit geboostertem PREZISTA ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.
ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Apixaban Rivaroxaban	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antikoagulanzien kann die Konzentrationen der Antikoagulanzien erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit direkten oralen Antikoagulanzien (DOAK), die durch CYP3A4 metabolisiert und durch P-gp transportiert werden, wird nicht empfohlen, da dies zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Dabigatranetexilat Edoxaban	Dabigatranetexilat (150 mg): Darunavir/Ritonavir 800/100 mg Einzeldosis: Dabigatran AUC ↑ 72% Dabigatran C_{max} ↑ 64% Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich: Dabigatran AUC ↑ 18% Dabigatran C_{max} ↑ 22% Darunavir/Cobicistat 800/150 mg Einzeldosis: Dabigatran AUC ↑ 164% Dabigatran C_{max} ↑ 164% Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich: Dabigatran AUC ↑ 88% Dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunavir/Ritonavir: Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit PREZISTA/Ritonavir angewendet wird, soll eine klinische Überwachung und/oder eine Dosisreduktion des DOAK in Betracht gezogen werden. Darunavir/Cobicistat: Wenn ein DOAK, das durch P-gp transportiert aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird (einschließlich Dabigatranetexilat und Edoxaban), gleichzeitig mit PREZISTA/Cobicistat angewendet wird, ist eine klinische Überwachung und eine Dosisreduktion erforderlich.
Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor die Konzentrationen von Ticagrelor erhöhen (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition).	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clopidogrel	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA kann die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindern, was zu einer Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggrega-tionshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).
Warfarin	Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA beeinflusst werden.	Im Falle einer Kombination von Warfarin mit geboostertem PREZISTA wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
ANTIKONVULSIVA		
Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und seiner pharmakokinetischen Verstärker senken. (Induktion der CYP450-Enzyme)	PREZISTA mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden. Die Anwendung dieser Arzneimittel mit PREZISTA/Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Carbamazepin 200 mg zweimal täglich	Carbamazepin AUC ↑ 45% Carbamazepin C_{min} ↑ 54% Carbamazepin C_{max} ↑ 43% Darunavir AUC ↔ Darunavir C_{min} ↓ 15% Darunavir C_{max} ↔	Für PREZISTA/Ritonavir wird keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn die Notwendigkeit besteht, PREZISTA/Ritonavir und Carbamazepin zu kombinieren, sollten die Patienten auf potentielle Carbamazepin-bezogene Nebenwirkungen hin überwacht werden. Die Carbamazepin-Konzentrationen sollten überwacht und die Dosis auf ein adäquates Ansprechen hin titriert werden. Basierend auf den Untersuchungsergebnissen kann es erforderlich sein, die Carbamazepin-Dosis in Anwesenheit von PREZISTA/Ritonavir um 25% bis 50% zu reduzieren. Die Anwendung von Carbamazepin und PREZISTA zusammen mit Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clonazepam	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Clonazepam kann die Konzentrationen von Clonazepam erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam mit geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ANTIDEPRESSIVA		
Paroxetin 20 mg einmal täglich	Paroxetin AUC ↓ 39% Paroxetin C_{min} ↓ 37% Paroxetin C_{max} ↓ 36% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔	Die empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem PREZISTA ist eine Dosistitration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit geboostertem PREZISTA beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Sertralin 50 mg einmal täglich	Sertralin AUC ↓ 49% Sertralin C_{min} ↓ 49% Sertralin C_{max} ↓ 44% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↓ 6% #Darunavir C_{max} ↔ Im Gegensatz zu den Daten mit PREZISTA/Ritonavir kann PREZISTA/Cobicistat die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Antidepressiva kann die Plasmakonzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Nicht untersucht. Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass PREZISTA zusammen mit Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige Patientenüberwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Cobicistat anwenden, empfohlen. (nicht zutreffend für PREZISTA zusammen mit Ritonavir)
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.
ANTIMYKOTIKA		
Voriconazol	Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme) Bei gleichzeitiger Anwendung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein. (Inhibition der CYP450-Enzyme)	Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit geboostertem PREZISTA angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol	Nicht untersucht. Geboostertes PREZISTA kann die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöhen und Posaconazol, Isavuconazol, Itraconazol oder Fluconazol können die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.
Clotrimazol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und geboostertem PREZISTA können sich die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Clotrimazol erhöhen. Darunavir AUC_{24h} ↑ 33% (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell)	
GICHTTHERAPEUTIKA		
Colchicin	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin zusammen mit geboostertem PREZISTA kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
ANTIMALARIAMITTEL		
Artemether/Lumefantrin 80/480 mg, 6 Dosen in der Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60	Artemether AUC ↓ 16% Artemether C_{min} ↔ Artemether C_{max} ↓ 18% Dihydroartemisinin AUC ↓ 18% Dihydroartemisinin C_{min} ↔ Dihydroartemisinin C_{max} ↓ 18% Lumefantrin AUC ↑ 175% Lumefantrin C_{min} ↑ 126% Lumefantrin C_{max} ↑ 65% Darunavir AUC↔ Darunavir C_{min} ↓ 13% Darunavir C_{max} ↔	Geboostertes PREZISTA und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.

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

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von geboostertem PREZISTA mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.
Everolimus Irinotecan		Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen.
ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Quetiapin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieses Antipsychotikums erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein.
Lurasidon Pimozid Sertindol		Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BETABLOCKER		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
CALCIUMKANALBLOCKER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Nicht untersucht. Bei Anwendung von geboostertem PREZISTA ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und geboostertem PREZISTA wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
CORTICOSTEROIDE		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison, Triamcinolon)	Fluticason: In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich gleichzeitig mit 50 µg Fluticasonpropionat intranasal viermal täglich über 7 Tage an gesunden Studienteilnehmern angewendet wurde, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während die endogenen Kortisol-Spiegel um etwa 86% absanken (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89%). Stärkere Wirkungen sind nach Inhalation von Fluticason zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticason erhalten hatten. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt. Andere Corticosteroide: Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit geboostertem PREZISTA verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von geboostertem PREZISTA und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclometason 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 PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden.
ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und PREZISTA zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen.
DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
NS3-4A-Proteaseinhibitoren		
Elbasvir/Grazoprevir	Geboostertes PREZISTA kann die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Glecaprevir/Pibrentasvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut *(Hypericum perforatum)*	Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir oder seinen pharmakokinetischen Verstärkern vermindert. (CYP450-Induktion)	Geboostertes PREZISTA darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum)* enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten.
HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER		
Lovastatin Simvastatin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem PREZISTA und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin 10 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↑ 3-4 fach Atorvastatin C_{min} ↑ ≈5,5-10 fach Atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 fach [#]Darunavir/Ritonavir Atorvastatin AUC ↑ 290% [Ω] Atorvastatin C_{max} ↑ 319% [Ω] Atorvastatin C_{min} ND [Ω] [Ω] mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg	Soll Atorvastatin gleichzeitig mit geboostertem PREZISTA angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden.
Pravastatin 40 mg Einzeldosis	Pravastatin AUC ↑ 81%[¶] Pravastatin C_{min} ND Pravastatin C_{max} ↑ 63% [¶] eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der Studienteilnehmer beobachtet	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und geboostertem PREZISTA 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.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Rosuvastatin 10 mg einmal täglich	Rosuvastatin AUC ↑ 48%‖ Rosuvastatin C_{max} ↑ 144%‖ ‖ basierend auf publizierten Daten mit Darunavir/Ritonavir Rosuvastatin AUC ↑ 93%§ Rosuvastatin C_{max} ↑ 277%§ Rosuvastatin C_{min} ND§ § mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und geboostertem PREZISTA 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.
ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL		
Lomitapid	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes PREZISTA bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
H_2-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔	Geboostertes PREZISTA kann gleichzeitig mit H2-Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA. (CYP3A-Inhibition)	Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen.
INHALATIVE BETA-AGONISTEN		
Salmeterol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.
NARKOTIKA / BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT		
Methadon individuelle Dosisanpassung von 55 mg bis 150 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↓ 16% R(-) Methadon C_{min} ↓ 15% R(-) Methadon C_{max} ↓ 24% Im Gegensatz dazu, kann PREZISTA/Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen (siehe Fachinformation von Cobicistat).	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit geboostertem PREZISTA 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.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
Buprenorphin/Naloxon 8/2 mg–16/4 mg einmal täglich	Buprenorphin AUC ↓ 11% Buprenorphin C_{min} ↔ Buprenorphin C_{max} ↓ 8% Norbuprenorphin AUC ↑ 46% Norbuprenorphin C_{min} ↑ 71% Norbuprenorphin C_{max} ↑ 36% Naloxon AUC ↔ Naloxon C_{min} ND Naloxon C_{max} ↔	Die klinische Relevanz der Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter bei Norbuprenorphin wurde bisher nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes PREZISTA die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg einmal täglich)	Drospirenon AUC ↑ 58%[€] Drospirenon C_{min} ND[€] Drospirenon C_{max} ↑ 15%[€] Ethinylestradiol AUC ↓ 30%[€] Ethinylestradiol C_{min} ND[€] Ethinylestradiol C_{max} ↓ 14%[€] [€] mit Darunavir/Cobicistat	Bei gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA mit einem Drospirenon-haltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↓ 44% [β] Ethinylestradiol C_{min} ↓ 62% [β] Ehinylestradiol C_{max} ↓ 32% [β] Norethisteron AUC ↓ 14% [β] Norethisteron C_{min} ↓ 30% [β] Norethisteron C_{max} ↔ [β] [β] mit Darunavir/Ritonavir	Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und geboostertem PREZISTA sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) HEMMER		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	In einer Interaktionsstudie [#], ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von PREZISTA und niedrig dosiertem Ritonavir.	Die Kombination von Avanafil und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung anderer PDE-5-Hemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und geboostertem PREZISTA sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und geboostertem PREZISTA indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem PREZISTA 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 PREZISTA wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von geboostertem PREZISTA und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem PREZISTA wird nicht empfohlen.
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol 20 mg einmal täglich	[#]Darunavir AUC ↔ [#]Darunavir C_{min} ↔ [#]Darunavir C_{max} ↔	Geboostertes PREZISTA kann gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.

WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN		
Beispiele für Arzneimittel entsprechend dem Behandlungsgebiet	**Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%)**	**Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung**
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit geboostertem PREZISTA kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit geboostertem PREZISTA kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.	Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem PREZISTA mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. Wenn geboostertes PREZISTA 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) Triazolam		Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam oder oral eingenommenem Midazolam und geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION		
Dapoxetin	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit geboostertem PREZISTA ist kontraindiziert.
UROLOGIKA		
Fesoterodin Solifenacin	Nicht untersucht.	Mit Vorsicht anwenden. Es ist auf Nebenwirkungen von Fesoterodin oder Solifenacin zu achten; eine Dosisreduktion von Fesoterodin oder Solifenacin kann notwendig sein.

[#] 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 PREZISTA mit 100 mg Ritonavir und anderen HIV-PIs (z. B. (Fos)amprenavir und Tipranavir) sind bei HIV-Patienten nicht erwiesen. Entsprechend den derzeitigen Therapierichtlinien wird im Allgemeinen eine Zweifach-Therapie mit Proteaseinhibitoren nicht empfohlen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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 PREZISTA/Cobicistat begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit PREZISTA/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 übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übergeht und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu einer Toxizität bei den Nachkommen führte.

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

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

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

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

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

In der 96-Wochen-Analyse war das Sicherheitsprofil von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naïven Studienteilnehmern ähnlich dem von PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten Studienteilnehmern mit Ausnahme der Übelkeit, die

häufiger bei ART-naïven Studienteilnehmern beobachtet wurde. Dies trat in Form von leichter Übelkeit auf. In der 192-Wochen-Analyse bei ART-naïven Studienteilnehmern mit einer mittleren Behandlungsdauer von 162,5 Wochen mit PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde identifiziert.

Während der klinischen Phase-III-Studie GS-US-216-130 mit Darunavir/Cobicistat (N = 313 ART-naïve 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, Immunrekonstitutionssyndrom, Hautausschlag und Erbrechen.

Für Informationen zu Cobicistat, siehe Fachinformation von Cobicistat.

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

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

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Herpes simplex
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig Gelegentlich	Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig Gelegentlich Selten	Schlaflosigkeit Depression, Desorientiertheit, Angstzustände, Schlafstörungen, abnorme Träume, Alpträume, verminderte Libido Verwirrtheitszustände, Stimmungsveränderung, Unruhe

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindel
Gelegentlich	Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit
Selten	Synkope, Krampfanfall, Ageusie, Störungen des Schlafrhythmus
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge
Selten	Sehstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Drehschwindel
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Tachykardie
Selten	akuter Myokardinfarkt, Sinusbradykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Hypertonie, Erröten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Reizungen im Rachen
Selten	Rhinorrhö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhö
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz
Gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphtöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund
Selten	Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Alaninaminotransferase erhöht
Gelegentlich	Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht

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

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

Beobachtete Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat bei Erwachsenen

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	(Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anorexie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	abnorme Träume
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig Häufig Gelegentlich	Diarrhö, Übelkeit Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig Gelegentlich	Leberenzyme erhöht Hepatitis*, zytolytische Hepatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig Häufig Selten Nicht bekannt	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, juckender, generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis) Angioödem, Pruritus, Urtikaria DRESS*, Stevens-Johnson-Syndrom* Toxisch epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematische Pustulose*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig Gelegentlich	Myalgie Osteonekrose*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Selten	Kristall-Nephropathie*§
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Gynäkomastie*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig Gelegentlich	Ermüdung (Fatigue) Asthenie
Untersuchungen	
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.

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

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag
In klinischen Studien war der Hautausschlag meist leicht bis mäßig ausgeprägt, trat oft innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und klang bei gleichbleibender Dosierung ab. Im Fall von schweren Hautreaktionen siehe Warnhinweise in Abschnitt 4.4. 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 PREZISTA/Ritonavir + Raltegravir häufiger auf als unter PREZISTA/Ritonavir ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne PREZISTA/Ritonavir. Hautausschlag, der von den Prüfärzten als arzneimittelbedingt eingestuft wurde, trat jedoch mit ähnlicher Häufigkeit auf. Die Expositions-adjustierten Raten für das Auftreten von Hautausschlag (jeglicher Kausalität) lagen bei 10,9; 4,2 bzw. 3,8 pro 100 Patientenjahren (PYR), und von arzneimittelbedingtem Hautausschlag bei 2,4; 1,1 bzw. 2,3 pro 100 PYR. Diese in klinischen Studien beobachteten Hautausschläge waren vom Schweregrad leicht bis mäßig und führten nicht zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Die Beurteilung der Sicherheit von PREZISTA 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 PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 21 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg (16 Teilnehmer von 15 kg bis < 20 kg), die PREZISTA Suspension zum Einnehmen zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 12 ART-naïve HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die PREZISTA Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem

Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus
Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease *(K_D*-Wert von 4,5 x 10^{-12} 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_{50}-Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7 – 5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit EC_{50}-Werten im Bereich von < 0,1 bis 4,3 nM.

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

Resistenz

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

Die Daten aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten Patienten (*TITAN*-Studie und gepoolte Analyse der *POWER* 1-, 2- und 3- und *DUET* 1- und 2-Studien) zeigten, dass das virologische Ansprechen auf PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert war, wenn 3 oder mehr Darunavir-RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V und L89V) bei Studienbeginn vorhanden waren oder sich diese Mutationen während der Behandlung entwickelten.

Eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Darunavir im Vergleich zu Baseline (Anstieg der EC_{50}, fold change = FC) war mit einem verminderten virologischen Ansprechen assoziiert. Als unterer und oberer klinischer Cut-off wurden 10 und 40 identifiziert. Isolate mit einer Baseline-FC ≤ 10 sind empfindlich; Isolate mit FC > 10 bis 40 haben eine verminderte Empfindlichkeit; Isolate mit FC > 40 sind resistent (siehe Klinische Ergebnisse).

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

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

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

	ARTEMIS Woche 192	ODIN Woche 48		TITAN Woche 48
	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	PREZISTA/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 294	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 296	PREZISTA/ Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 298
Absolute Anzahl der virologischen Versagen[a], n (%)	55 (16,0%)	65 (22,1%)	54 (18,2%)	31 (10,4%)
Rebound	39 (11,4%)	11 (3,7%)	11 (3,7%)	16 (5,4%)
Viruslast nie supprimiert	16 (4,7%)	54 (18,4%)	43 (14,5%)	15 (5,0%)

Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/Endpunkt-Genotypen, die am Endpunkt Mutationen[b] entwickeln, n/N				
Primäre (majore) PI-Mutationen	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/Endpunkt-Phänotypen, die einen Verlust der Empfindlichkeit gegen PIs am Endpunkt im Vergleich zu Studienbeginn zeigen, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
Saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

[b] IAS-USA-Liste

Niedrige Resistenzraten des HIV-1-Virus wurden bei ART-naïven 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 folgende Tabelle zeigt die Entstehung von HIV-1-Protease-Mutationen und Resistenzen gegenüber HIV-PIs bei virologischen Versagern am Endpunkt der Studie GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Woche 48	
	ART-naïv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 295	ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 18
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen[a] und Genotyp-Daten, die am Endpunkt Mutationen[b] entwickeln, n/N		
Primäre (große) PI-Mutationen	0/8	1/7
PI-RAMs	2/8	1/7
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen[a] und Phänotyp-Daten, die Resistenzen gegenüber PIs am Endpunkt zeigen[c], 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

[a] virologisches Versagen war definiert als: niemals unterdrückt: bestätigte Verminderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline < 1 $\log_{10}$ und ≥ 50 Kopien/ml in Woche 8; Rebound: HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml gefolgt von einer bestätigten HIV-1-RNA bis ≥ 400 Kopien/ml oder einer bestätigten Steigerung um > 1 $\log_{10}$ der HIV-1-RNA gegenüber dem Nadir; Abbruch der Therapie mit einer HIV-1-RNA ≥ 400 Kopien/ml beim "last visit"

[b] IAS-USA-Liste

[c] In GS-US-216-130 war der Baseline-Phänotyp nicht verfügbar

Kreuzresistenz

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

Bei den Fällen von virologischem Versagen in der *ARTEMIS*-Studie wurden keine Kreuzresistenzen mit anderen PIs beobachtet. 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-naïven 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-naïv und 18 ART-vorbehandelt) untersucht. Diese Patienten erhielten Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit Cobicistat 150 mg einmal täglich mit einem vom Prüfarzt 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 ≥ 1.000 Kopien/ml zeigte. Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der Woche-48-Analyse der GS-US-216-130-Studie:

GS-US-216-130			
Behandlungserfolg in Woche 48	ART-naïv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 295	ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 18	Alle Studienteilnehmer Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Mittlere Veränderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline (log_{10} Kopien/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline[b]	+174	+102	+170

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus
[b] „Last Observation Carried Forward“-Bewertung

Wirksamkeit von PREZISTA 800 mg einmal täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bei ART-naïven Patienten
Der Nachweis der Wirksamkeit von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich basiert auf den Analysen der 192-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie *ARTEMIS* bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, in der PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag (als zweimal tägliches Regime oder als einmal tägliches Regime gegeben) verglichen wurde. In beiden Armen wurde zusätzlich eine feste Kombination aus Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich und Emtricitabin 200 mg einmal täglich angewendet.

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

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

[a] Daten basierend auf Analysen in Woche 48

[b] Daten basierend auf Analysen in Woche 96

[c] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[d] Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

[e] Non-completer wird als „Versager“ gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt

In der 48-Wochen-Analyse wurde die Nicht-Unterlegenheit der PREZISTA/Ritonavir-Behandlung bezüglich des virologischen Ansprechens, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, "Intent-To-Treat"- (ITT) und "On Protocol"-(OP), nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der Daten aus der 96-Wochen-Behandlung der *ARTEMIS*-Studie bestätigt. Diese Ergebnisse wurden in der *ARTEMIS*-Studie über 192 Wochen der Behandlung aufrechterhalten.

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

ODIN ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z. B. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden.
Die Wirksamkeitsanalyse basiert auf einer Behandlung über 48 Wochen (siehe Tabelle unten). Beide Arme wendeten eine optimierte Basistherapie (OBR) von ≥ 2 NRTIs an.

ODIN			
Behandlungserfolg	PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Baseline HIV-1 RNA (Kopien/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Baseline CD4+ Zellzahl (x 10^6/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[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10^6/l)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus
[b] Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort
[c] Stamm A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, und CRF06_CPX
[d] Differenz der Mittelwerte
[e] „Last Observation Carried Forward"-Bewertung

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma von PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%).

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

Kinder und Jugendliche

ART-naïve 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 PREZISTA mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 12 ART-naïven HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten von 12 bis unter 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen. Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 $\log_{10}$ versus Baseline definiert.

DIONE	
Behandlungserfolg in Woche 48	PREZISTA/Ritonavir N = 12
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml[a]	83,3% (10)
CD4+ prozentuale Veränderung gegenüber Baseline[b]	14
CD4+-Zellzahl: mittlere Veränderung gegenüber Baseline[b]	221

≥ 1,0 log_{10} Abnahme der Plasma-Viruslast gegenüber Baseline	100%

[a] Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

[b] Non-completer wird als „Versager“ gewertet: Für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt.

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.

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[a]	-6,1%
CD4+-Zellzahl: Mediane Veränderung gegenüber Baseline[a]	-342 Zellen/mm³

[a] Keine Bewertung (beobachtete Daten).

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Darunavir mit gleichzeitiger Einnahme von Cobicistat oder Ritonavir wurden an gesunden erwachsenen Freiwilligen sowie an HIV-infizierten Patienten untersucht. Die Darunavir-Exposition war bei den HIV-infizierten Patienten höher als bei den gesunden Studienteilnehmern. Die höhere Darunavir-Exposition bei HIV-infizierten Patienten im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern erklärt sich möglicherweise durch die höheren Konzentrationen von α_1-saurem Glykoprotein (AAG) bei HIV-Infizierten, welche zu einer stärkeren Anbindung von Darunavir an Plasma-AAG und somit zu höheren Plasmakonzentrationen führen.

Darunavir wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. 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 Gegenwart von Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir niedriger als bei Einnahme mit Nahrung. Deshalb sollten PREZISTA-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_1-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 2x 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 ^{14}C-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten allesamt eine Aktivität, die um mindestens das Zehnfache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

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

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

Besondere Patientengruppen

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

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir zweimal täglich eingenommen bei 14 therapieerfahrenen pädiatrischen Patienten von 3 bis < 6 Jahren und mit mindestens 15 kg bis < 20 kg Körpergewicht zeigte, dass die verabreichten gewichtsbasierten Dosen zu einer vergleichbaren

systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, führte (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir einmal täglich eingenommen bei 12 ART-naïven pädiatrischen Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht zeigte, dass PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die PREZISTA/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich erhielten, führte. Daher kann dieselbe einmal tägliche Dosierung bei therapieerfahrenen Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs)* und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von ≥ 100 x 10^6 Zellen/l besitzen, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

	Erwachsene in Studie GS-US-216-0130, Woche 24 (Referenz)[a] Mittelwert (%CV) GLSM	**Jugendliche in Studie GS-US-216-0128, Tag 10 (Test)[b] Mittelwert (%CV) GLSM**	**GLSM Ratio (90%-KI) (Test/Referenz)**
N	60[c]	7	
DRV PK-Parameter			
AUC_{tau} (ng.h/ml)[d]	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml)[d]	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK-Parameter			
AUC_{tau} (ng.h/ml)[d]	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)

C_{tau} (ng/ml)[d]	32,8 (289,4) 17,2[e]	28,3 (157,2) 22,0[e]	1,28 (0,51-3,22)

[a] Woche 24 intensive PK-Daten von Studienteilnehmern, die DRV 800 mg + COBI 150 mg erhielten.

[b] Tag 10 intensive PK-Daten von Studienteilnehmern, die DRV 800 mg + COBI 150 mg erhielten.

[c] N = 59 für AUC_{tau} und C_{tau}.

[d] Die Konzentration zur Stunde 0 (Prädosis) wurde in der Studie GS-US-216-0128 als Surrogat für die Konzentration nach 24 Stunden zur Schätzung der AUC_{tau} und C_{tau} verwendet.

[e] N = 57 und N = 5 für den geometrischen kQ-Mittelwert (GLSM) der C_{tau} in der Studie GS-US-216-0130 bzw. der Studie GS-US-216-0128.

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

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

Nierenfunktionsstörung
Aus einer Stoffbilanz-Studie mit ^{14}C-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7% der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zur Anwendung von Darunavir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Untersuchungen vor; die populationsspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min, n = 20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung
Darunavir wird primär über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit PREZISTA zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte PREZISTA mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

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

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)[a]**	**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

[a] 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	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

Bei Frauen, die während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für C_{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%, 32% 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 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 unten).

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	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

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

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

hepatozellulärer Adenome und Karzinome beobachtet. Bei männlichen Ratten wurden follikuläre Zelladenome der Schilddrüse beobachtet. Die Verabreichung von Darunavir führte nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Inzidenz von jeglichen anderen benignen oder malignen Neoplasien bei Mäusen oder Ratten. Die beobachteten Leberzell- und Schilddrüsentumoren bei Nagern werden für den Menschen als bedingt relevant betrachtet. Die wiederholte Verabreichung von Darunavir an Ratten verursachte eine Induktion mikrosomaler Leberenzyme und eine gesteigerte Elimination von Schilddrüsenhormonen, was Ratten, nicht jedoch den Menschen für Schilddrüsen-neoplasien prädisponiert. Bei den höchsten der untersuchten Dosierungen lag die systemische Exposition (basierend auf der AUC) von Darunavir zwischen dem 0,4- und 0,7-Fachen (Maus) und dem 0,7- und 1-Fachen (Ratte), verglichen mit denen, die bei den empfohlenen therapeutischen Dosen bei Menschen beobachtet wurden.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat

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

PREZISTA 800 mg Filmtabletten
Tablettenkern
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Crospovidon
Magnesiumstearat
Hypromellose

Tablettenüberzug
Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
Undurchsichtige, weiße 160-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu je 60 Tabletten mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).
Packungsgröße: 1 Flasche.

PREZISTA 800 mg Filmtabletten
Undurchsichtige, weiße 75-ml-Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu je 30 Tabletten mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP).
Packungsgröße: 1 Flasche oder 3 Flaschen pro Karton.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg Filmtabletten
EU/1/06/380/007 - 30 Filmtabletten
EU/1/06/380/008 - 90 Filmtabletten (3 x 30)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Februar 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

PREZISTA Suspension zum Einnehmen	PREZISTA Tabletten
Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien	Janssen-Cilag SpA Via C. Janssen Borgo San Michele 04100 Latina Italien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON FÜR DIE SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Suspension enthält 100 mg Darunavir (als Ethanolat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
200 ml Flasche
Packung enthält eine 6 ml Dosierungspipette mit 0,2 ml Einteilungen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Flasche vor Anwendung kräftig schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Keiner starken Hitze aussetzen.
Im Originalbehältnis aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

prezista 100 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT FÜR SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Suspension enthält 100 mg Darunavir (als Ethanolat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
200 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Flasche vor Anwendung kräftig schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Keiner starken Hitze aussetzen.
Im Originalbehältnis aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON/FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 75 mg Filmtabletten
Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 75 mg Darunavir (als Ethanolat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

480 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

prezista 75 mg *(nur auf der äußeren Umhüllung)*

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON/FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 150 mg Filmtabletten
Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Darunavir (als Ethanolat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

240 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

prezista 150 mg *(nur auf der äußeren Umhüllung)*

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON/FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Darunavir (als Ethanolat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält zusätzlich Gelborange S (E110).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

prezista 400 mg *(nur auf der äußeren Umhüllung)*

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON/FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 600 mg Filmtabletten
Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 600 mg Darunavir (als Ethanolat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält zusätzlich Gelborange S (E110).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

prezista 600 mg *(nur auf der äußeren Umhüllung)*

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON/FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PREZISTA 800 mg Filmtabletten
Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten
90 Filmtabletten (3 Flaschen mit jeweils 30 Tabletten)
Einzelverkauf der Flaschen ist unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/06/380/007 - 30 Filmtabletten
EU/1/06/380/008 - 90 Filmtabletten (3 x 30)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

prezista 800 mg *(nur auf der äußeren Umhüllung)*

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Darunavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?
3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?

Was ist PREZISTA?
PREZISTA enthält den Wirkstoff Darunavir. PREZISTA ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der so genannten Proteasehemmer. Die Wirkung von PREZISTA beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies stärkt Ihr Immunsystem und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen.

Wofür wird es angewendet?
PREZISTA wird zur Behandlung von HIV-infizierten Erwachsenen und HIV-infizierten Kindern ab 3 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg angewendet (siehe **Wie ist PREZISTA einzunehmen**).

PREZISTA muss in Kombination mit einer geringen Dosis von Cobicistat oder Ritonavir und anderen Anti-HIV-Arzneimitteln eingenommen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?

PREZISTA darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Cobicistat oder Ritonavir sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

Informieren Sie Ihren Arzt über **alle** Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich Arzneimittel, die Sie oral einnehmen, inhalieren, injizieren oder auf die Haut auftragen.

Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein
Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

Arzneimittel	Zweck des Arzneimittels
Avanafil	zur Behandlung von Erektionsstörungen
Astemizol oder *Terfenadin*	zur Behandlung allergischer Symptome
Triazolam und *oral (*über den Mund*) eingenommenes Midazolam*	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
Cisaprid	zur Behandlung einiger Magenerkrankungen
Colchicin (wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben)	zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder *Sertindol*	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
Mutterkornalkaloide wie z. B. *Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin*	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen
Lovastatin, *Simvastatin und Lomitapid*	zur Senkung der Cholesterinwerte
Rifampicin	zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose
das Kombinationspräparat *Lopinavir/Ritonavir*	dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie PREZISTA
Elbasvir/Grazoprevir	zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
Alfuzosin	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
Sildenafil	zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge
Ticagrelor	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt
Naloxegol	zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird
Dapoxetin	zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses
Domperidon	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Wenden Sie PREZISTA nicht mit Präparaten an, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie PREZISTA einnehmen.

PREZISTA ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohend werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Raltegravir (gegen eine HIV-Infektion) einnehmen, können Hautausschläge (meist leicht bis mittelgradig) häufiger auftreten als bei Patienten, die nur eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Situation VOR und WÄHREND Ihrer Behandlung
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie PREZISTA einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. PREZISTA kann den Zuckerspiegel im Blut erhöhen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **Bluter** sind. PREZISTA kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **allergisch** sind **gegen Sulfonamide** (die z. B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Beschwerden des Bewegungsapparates** bemerken. Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression, ein hoher Body-Mass-Index (Maßzahl zur Bestimmung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) u.a. können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Ältere Patienten
PREZISTA ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie PREZISTA anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Kinder
PREZISTA darf nicht bei Kindern jünger als 3 Jahre oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg angewendet werden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen mit** PREZISTA **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift **„Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“** aufgeführt.

In den meisten Fällen kann PREZISTA mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören [z. B. NRTIs (Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), NNRTIs (Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), CCR5-Antagonisten und FIs (Fusionshemmer)], angewendet werden. PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder Ritonavir ist nicht mit allen PIs (Proteasehemmern) getestet worden und darf nicht zusammen mit anderen HIV-PIs eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere Anti-HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Die Wirkung von PREZISTA kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Präparate einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Phenobarbital, Phenytoin* (zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- *Dexamethason* (Corticosteroid)
- *Efavirenz* (HIV-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen wie Tuberkulose)
- *Saquinavir* (HIV-Infektion).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von PREZISTA eventuell beeinflusst werden und Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Amlodipin, Diltiazem, Disopyramid, Carvedilol, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nifedipin, Nicardipin, Propafenon, Timolol, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Apixaban, Dabigatranetexilat, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. PREZISTA könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. PREZISTA kann das Risiko für erhöhte Kaliumspiegel durch Drospirenon erhöhen.
- *Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschädigungen könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Dämpfung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- *Corticosteroide wie Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon*. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Haut-, Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Diese Arzneimittel werden im Allgemeinen oral eingenommen, inhaliert, injiziert oder auf die Haut aufgetragen. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Everolimus, Irinotecan, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (zur Behandlung von Krebs)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Glecaprevir/Pibrentasvir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (gegen Schmerzen)
- *Fesoterodin, Solifenacin* (zur Behandlung von Harnblasenerkrankungen).

Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen und die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von PREZISTA durch die Kombination beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *Dabigatranetexilat, Edoxaban, Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung)
- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Digoxin* (gegen bestimmte Herzerkrankungen)
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Itraconazol, Isavuconazol, Fluconazol, Posaconazol, Clotrimazol* (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Voriconazol sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Maraviroc* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Methadon* (zur Behandlung der Opiat-Abhängigkeit)
- *Carbamazepin, Clonazepam (*zur Vorbeugung von Krampfanfällen oder zur Behandlung von bestimmten Formen von Nervenschmerzen)
- *Colchicin* (zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber)
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam, sofern dieses als Injektion angewendet wird, Zolpidem* (Beruhigungsmittel)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen)
- *Metformin* (zur Behandlung von Typ-2-Diabetes).

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker ***alle*** Arzneimittel mit, die Sie anwenden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Siehe Abschnitt 3 „Wie ist PREZISTA einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen PREZISTA mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere sollen PREZISTA nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen nicht stillen, wenn sie PREZISTA einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder irgendwelche Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme von PREZISTA schwindlig oder benommen fühlen.

PREZISTA Suspension zum Einnehmen enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat.
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

PREZISTA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Auch wenn Sie sich besser fühlen, beenden Sie die Einnahme von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Nach dem Beginn der Therapie darf ohne Anweisung des Arztes die Dosis oder Darreichungsform nicht verändert oder die Therapie nicht abgebrochen werden.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige einmal tägliche Dosis anhand des Körpergewichts und des Alters des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 800 mg PREZISTA zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen.
Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viel PREZISTA Suspension zum Einnehmen und wie viel Cobicistat (Tablette) oder Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss.

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt	Eine Dosis Cobicistat beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm (6 Milliliter)	100 Milligramm (1,2 Milliliter)	Nicht einnehmen
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm (6,8 Milliliter)	100 Milligramm (1,2 Milliliter)	Nicht einnehmen
mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm (8 Milliliter)	100 Milligramm (1,2 Milliliter)	150 Milligramm[b]

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml
[b] das Kind muss mindestens 12 Jahre alt sein

Das Kind muss PREZISTA jeden Tag und immer zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir und mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann ohne Cobicistat oder Ritonavir und eine Mahlzeit nicht richtig wirken. Das Kind muss die Mahlzeit oder einen Snack innerhalb von 30 Minuten vor Einnahme von PREZISTA und entweder Cobicistat oder Ritonavir zu sich nehmen. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.

Der Arzt Ihres Kindes wird entscheiden, ob Ihr Kind PREZISTA mit Cobicistat oder mit Ritonavir einnehmen soll.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige Dosis anhand des Körpergewichts und des Alters des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Der Arzt wird entscheiden, ob eine einmal tägliche Dosierung oder eine zweimal tägliche Dosierung für das Kind geeignet ist. Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich oder 800 mg PREZISTA zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen.
Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viel PREZISTA Suspension zum Einnehmen und wie viel Cobicistat (Tablette) oder Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss.

Zweimal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	380 Milligramm (3,8 Milliliter)	50 Milligramm (0,6 Milliliter)

zwischen 30 und 40 Kilogramm	460 Milligramm (4,6 Milliliter)	60 Milligramm (0,8 Milliliter)
mehr als 40 Kilogramm	600 Milligramm (6 Milliliter)	100 Milligramm (1,2 Milliliter)

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Einmal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt	Eine Dosis Cobicistat beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm (6 Milliliter)	100 Milligramm (1,2 Milliliter)	Nicht einnehmen
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm (6,8 Milliliter)	100 Milligramm (1,2 Milliliter)	Nicht einnehmen
mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm (8 Milliliter)	100 Milligramm (1,2 Milliliter)	150 Milligramm[b]

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

[b] das Kind muss mindestens 12 Jahre alt sein

Hinweise für Kinder

- Das Kind muss PREZISTA immer zusammen mit Cobicistat oder Ritonavir einnehmen. PREZISTA kann ohne Cobicistat oder Ritonavir nicht richtig wirken.
- Das Kind muss die angemessenen Dosen von PREZISTA und Ritonavir zweimal täglich oder einmal täglich oder PREZISTA und Cobicistat einmal täglich einnehmen. Wenn eine zweimal tägliche Einnahme von PREZISTA verschrieben wurde, muss das Kind eine Dosis morgens und eine Dosis abends einnehmen. Der Arzt Ihres Kindes wird das geeignete Dosierungsschema für Ihr Kind ermitteln.
- Das Kind muss PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.

Dosis für Erwachsene, die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)

Die übliche Dosis von PREZISTA ist 800 mg einmal täglich.
Sie müssen PREZISTA jeden Tag und immer zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir und mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann ohne Cobicistat oder Ritonavir und eine Mahlzeit nicht richtig wirken. Sie müssen die Mahlzeit oder einen Snack innerhalb von 30 Minuten, bevor Sie PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einnehmen, zu sich nehmen. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig. Auch wenn Sie sich besser fühlen, dürfen Sie nicht aufhören, PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einzunehmen, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Dosis für Erwachsene, die bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)

Die Dosis beträgt entweder:

- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.
  ODER
- 800 mg PREZISTA zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir einmal täglich.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

Hinweise für Erwachsene

- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit Cobicistat oder Ritonavir ein. PREZISTA kann ohne Cobicistat oder Ritonavir nicht richtig wirken.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.

Hinweise für die Anwendung

Verwenden Sie die mitgelieferte Dosierungspipette, um Ihre Dosis korrekt abzumessen:

1. Die Flasche vor jeder Anwendung gut schütteln.

2. Öffnen Sie die Flasche der PREZISTA Suspension zum Einnehmen, indem Sie den Deckel herunterdrücken und ihn entgegen dem Uhrzeigersinn drehen.

3. Führen Sie die mitgelieferte Dosierungspipette ganz in die Flasche ein.
4. Ziehen Sie den Kolben bis zu der Linie heraus, bei der die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis erreicht ist.
5. Nehmen Sie die Dosis von PREZISTA ein. Nehmen Sie die Spitze der Dosierungspipette in den Mund. Drücken Sie den Kolben der Pipette in Richtung Mund und schlucken Sie dann.
6. Schließen Sie nach der Anwendung die Flasche mit dem Deckel und lagern Sie die PREZISTA Suspension zum Einnehmen wie in Abschnitt 5 weiter unten beschrieben.
7. Ziehen Sie nach jeder Benutzung den Kolben aus dem Pipettenzylinder heraus, spülen beides mit Wasser aus und lassen es an der Luft trocknen.
8. Nach dem Trocknen an der Luft, setzen Sie die Dosierungspipette wieder zusammen und bewahren Sie diese zusammen mit der PREZISTA Flasche auf.

Die Dosierungspipette darf für kein anderes Arzneimittel verwendet werden.

Wenn Sie eine größere Menge von PREZISTA eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von PREZISTA vergessen haben
Wenn Sie PREZISTA zweimal täglich einnehmen und die vergessene Einnahme **innerhalb von 6 Stunden** bemerken, müssen Sie die Suspension sofort einnehmen. Immer zusammen mit Ritonavir und einer Mahlzeit einnehmen. Wenn Sie die vergessene Einnahme erst **nach 6 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie PREZISTA einmal täglich einnehmen und die vergessene Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** bemerken, müssen Sie die Suspension sofort einnehmen. Immer zusammen mit Cobicistat oder Ritonavir und einer Mahlzeit einnehmen. Wenn Sie die vergessene Einnahme erst **nach 12 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir erbrechen
Wenn Sie **innerhalb von 4 Stunden** nach der Einnahme des Arzneimittels erbrechen, sollten Sie so bald wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir mit einer Mahlzeit einnehmen. Erbrechen Sie **mehr als 4 Stunden nach** der Einnahme des Arzneimittels, brauchen Sie bis zum nächsten geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, **wenn Sie sich nicht sicher sind**, was Sie tun sollen, wenn Sie eine Dosis vergessen oder sich erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von PREZISTA nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.
Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit PREZISTA nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln
Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwerwiegend sein können. Bevor Sie die Therapie mit PREZISTA beginnen, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie an einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion leiden, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen: Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen oder Schmerzen und Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Hautausschlag (häufiger bei gemeinsamer Anwendung mit Raltegravir), Juckreiz. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mittelgradig. Ein Hautausschlag kann auch ein Symptom eines seltenen schweren Krankheitszustandes sein. Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob PREZISTA abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen waren Diabetes (häufig) und Entzündung der Bauchspeicheldrüse (gelegentlich).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Blähbauch, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Kraftverlust, Einschlafschwierigkeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Brustschmerzen, Veränderungen des EKGs, schneller Herzschlag
- verminderte oder anomale Hautempfindlichkeit, Ameisenlaufen, Aufmerksamkeitsschwierigkeiten, Gedächtnisverlust, Gleichgewichtsprobleme
- Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Reizungen im Rachen
- Entzündung von Magen oder Mund, Sodbrennen, Würgereiz, trockener Mund, Bauchbeschwerden, Verstopfung, Aufstoßen
- Nierenversagen, Nierensteine, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, häufiger oder übermäßiger Harndrang, manchmal nachts
- Nesselsucht, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder der Augen), Ekzem, übermäßiges Schwitzen, Nachtschweiß, Haarausfall, Akne, schuppige Haut, Nagelverfärbung
- Muskelschmerz, Muskelkrämpfe oder -schwäche, Schmerz in den Extremitäten, Osteoporose
- Verminderung der Schilddrüsenfunktion. Dies kann durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden.

- Bluthochdruck, Erröten
- rote oder trockene Augen
- Fieber, Schwellung der unteren Gliedmaßen durch Flüssigkeitsansammlung, Unpässlichkeit, Gereiztheit, Schmerz
- Anzeichen wie bei einer Infektion, Herpes simplex
- Erektionsstörung, Vergrößerung der Brüste
- Schlafprobleme, Schläfrigkeit, Depression, Angstgefühl, abnorme Träume, Abnahme des sexuellen Verlangens

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Reaktion, die DRESS genannt wird [schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen (bestimmte weiße Blutkörperchen), Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann]
- Herzinfarkt, langsamer Herzschlag, Herzklopfen
- Sehstörungen
- Schüttelfrost, anomales Gefühl
- Gefühl von Verwirrtheit oder Desorientiertheit, Stimmungsveränderung, Unruhe
- Ohnmacht, epileptische Anfälle, Geschmacksveränderungen oder -verlust
- wunde Stellen im Mund, Erbrechen von Blut, entzündete Lippen, trockene Lippen, belegte Zunge
- laufende Nase
- Hautläsionen, trockene Haut
- steife Muskeln oder Gelenke, Gelenkschmerzen mit oder ohne Entzündung
- Veränderungen einiger Werte Ihres Blutbildes oder der klinischen Chemie. Dies kann durch Blut- und/oder Urinuntersuchungen festgestellt werden. Ihr Arzt wird Ihnen die Befunde erklären. Beispiele hierfür sind: erhöhte Anzahl einiger weißer Blutkörperchen
- Darunavir-Kristalle in der Niere, die eine Nieren-Erkrankung auslösen.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die der selben Familie angehören wie PREZISTA. Dies sind:
- Muskelschmerzen bzw. Muskeldruckschmerz oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Keiner starken Hitze aussetzen.
Im Originalbehältnis aufbewahren.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREZISTA enthält
- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jeder Milliliter enthält 100 mg Darunavir (als Ethanolat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hyprolose, mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium, Citronensäure-Monohydrat, Sucralose, Erdbeer-Sahne-Aroma, maskierendes Aroma, Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser.

Wie PREZISTA aussieht und Inhalt der Packung
Weiße bis gebrochen weiße, undurchsichtige Suspension zum Einnehmen. Erhältlich in einer bernsteinfarbenen 200 ml Glasflasche mit einem kindersicheren Polypropylen-Verschluss und einer 6 ml Dosierungspipette aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit 0,2 ml Einteilungen. Der Flaschenhals enthält einen Einsatz aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), in den die Dosierungspipette gesteckt wird. Die Dosierungspipette darf für kein anderes Arzneimittel verwendet werden.
PREZISTA gibt es auch als 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg und 800 mg Filmtabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

Hersteller
Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREZISTA 75 mg Filmtabletten
Darunavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?
3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?

Was ist PREZISTA?
PREZISTA enthält den Wirkstoff Darunavir. PREZISTA ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der so genannten Proteasehemmer. Die Wirkung von PREZISTA beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies stärkt Ihr Immunsystem und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen.

Wofür wird es angewendet?
PREZISTA wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg angewendet, die mit HIV infiziert sind und die bereits andere antiretrovirale Arzneimittel angewendet haben.

PREZISTA muss in Kombination mit einer geringen Dosis von Ritonavir und anderen Anti-HIV-Arzneimitteln eingenommen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?

PREZISTA darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Ritonavir sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

Informieren Sie Ihren Arzt über **alle** Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich Arzneimittel, die Sie oral einnehmen, inhalieren, injizieren oder auf die Haut auftragen.

Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein
Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

Arzneimittel	Zweck des Arzneimittels
Avanafil	zur Behandlung von Erektionsstörungen
Astemizol oder *Terfenadin*	zur Behandlung allergischer Symptome
Triazolam und *oral (*über den Mund*) eingenommenes Midazolam*	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
Cisaprid	zur Behandlung einiger Magenerkrankungen
*Colchicin (*wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben*)*	zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder *Sertindol*	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
Mutterkornalkaloide wie z. B. *Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin*	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen
Lovastatin, Simvastatin und Lomitapid	zur Senkung der Cholesterinwerte
Rifampicin	zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose
das Kombinationspräparat *Lopinavir/Ritonavir*	dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie PREZISTA
Elbasvir/Grazoprevir	zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
Alfuzosin	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
Sildenafil	zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge
Ticagrelor	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt
Naloxegol	zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird
Dapoxetin	zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses
Domperidon	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Wenden Sie PREZISTA nicht mit Präparaten an, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie PREZISTA einnehmen.

PREZISTA ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohend werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Raltegravir (gegen eine HIV-Infektion) einnehmen, können Hautausschläge (meist leicht bis mittelgradig) häufiger auftreten als bei Patienten, die nur eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Situation VOR und WÄHREND Ihrer Behandlung
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie PREZISTA einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. PREZISTA kann den Zuckerspiegel im Blut erhöhen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **Bluter** sind. PREZISTA kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **allergisch** sind **gegen Sulfonamide** (die z. B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Beschwerden des Bewegungsapparates** bemerken. Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression, ein hoher Body-Mass-Index (Maßzahl zur Bestimmung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) u.a. können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Ältere Patienten
PREZISTA ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie PREZISTA anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Kinder
PREZISTA darf nicht bei Kindern jünger als 3 Jahre oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg angewendet werden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen mit** PREZISTA **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift **„Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“** aufgeführt.

In den meisten Fällen kann PREZISTA mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören [z. B. NRTIs (Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), NNRTIs (Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), CCR5-Antagonisten und FIs (Fusionshemmer)], angewendet werden. PREZISTA in Kombination mit Ritonavir ist nicht mit allen PIs (Proteasehemmern) getestet worden und darf nicht zusammen mit anderen HIV-PIs eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere Anti-HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Die Wirkung von PREZISTA kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Präparate einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Phenobarbital, Phenytoin* (zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- *Dexamethason* (Corticosteroid)
- *Efavirenz* (HIV-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen wie Tuberkulose)
- *Saquinavir* (HIV-Infektion).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von PREZISTA eventuell beeinflusst werden und Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Amlodipin, Diltiazem, Disopyramid, Carvedilol, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nifedipin, Nicardipin, Propafenon, Timolol, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Apixaban, Dabigatranetexilat, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. PREZISTA könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. PREZISTA kann das Risiko für erhöhte Kaliumspiegel durch Drospirenon erhöhen.
- *Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschädigungen könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Dämpfung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- *Corticosteroide wie Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon*. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Haut-, Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Diese Arzneimittel werden im Allgemeinen oral eingenommen, inhaliert, injiziert oder auf die Haut aufgetragen. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Everolimus, Irinotecan, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (zur Behandlung von Krebs)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Glecaprevir/Pibrentasvir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (gegen Schmerzen)
- *Fesoterodin, Solifenacin* (zur Behandlung von Harnblasenerkrankungen).

Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen und die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von PREZISTA durch die Kombination beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *Dabigatranetexilat, Edoxaban, Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung)
- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Digoxin* (gegen bestimmte Herzerkrankungen)
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Itraconazol, Isavuconazol, Fluconazol, Posaconazol, Clotrimazol* (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Voriconazol sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Maraviroc* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Methadon* (zur Behandlung der Opiat-Abhängigkeit)
- *Carbamazepin, Clonazepam (*zur Vorbeugung von Krampfanfällen oder zur Behandlung von bestimmten Formen von Nervenschmerzen)
- *Colchicin* (zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber)
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam, sofern dieses als Injektion angewendet wird, Zolpidem* (Beruhigungsmittel)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen).

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker ***alle*** Arzneimittel mit, die Sie anwenden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Siehe Abschnitt 3 „Wie ist PREZISTA einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen PREZISTA mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere sollen PREZISTA nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen nicht stillen, wenn sie PREZISTA einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder irgendwelche Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme von PREZISTA schwindlig oder benommen fühlen.

PREZISTA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Auch wenn Sie sich besser fühlen, beenden Sie die Einnahme von PREZISTA und Ritonavir nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Nach dem Beginn der Therapie darf ohne Anweisung des Arztes die Dosis oder Darreichungsform nicht verändert oder die Therapie nicht abgebrochen werden.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige einmal tägliche Dosis anhand des Körpergewichts des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 800 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen.
Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele PREZISTA-Tabletten und wie viel Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss.

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm	100 Milligramm
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm	100 Milligramm
mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm	100 Milligramm

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige Dosis anhand des Körpergewichts des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Der Arzt wird entscheiden, ob eine einmal tägliche Dosierung oder eine zweimal tägliche Dosierung für das Kind geeignet ist. Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich oder 800 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen.
Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele PREZISTA-Tabletten und wie viel Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss. Tabletten in anderen Stärken sind erhältlich und Ihr Arzt kann eine bestimmte Kombination von Tabletten verschrieben haben, um die geeignete Dosis zu erreichen.
Eine PREZISTA Suspension zum Einnehmen ist ebenfalls verfügbar. Ihr Arzt wird entscheiden, welche Darreichungsform von PREZISTA (Tabletten oder Suspension zum Einnehmen) für Ihr Kind geeignet ist.

Zweimal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	375 Milligramm PREZISTA + 50 Milligramm Ritonavir zweimal täglich
zwischen 30 und 40 Kilogramm	450 Milligramm PREZISTA + 60 Milligramm Ritonavir zweimal täglich
mehr als 40 Kilogramm*	600 Milligramm PREZISTA + 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich

* Bei Kindern ab 12 Jahre, die mindestens 40 kg wiegen, wird der Arzt Ihres Kindes ermitteln, ob PREZISTA 800 mg einmal täglich angewendet werden kann. Dies kann nicht durch diese 75 mg Tabletten abgedeckt werden. PREZISTA ist auch in anderen Stärken erhältlich.

Einmal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm	100 Milligramm
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm	100 Milligramm

mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm	100 Milligramm

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Hinweise für Kinder
- Das Kind muss PREZISTA immer zusammen mit Ritonavir einnehmen. PREZISTA kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Das Kind muss die angemessenen Dosen von PREZISTA und Ritonavir zweimal täglich oder einmal täglich einnehmen. Wenn eine zweimal tägliche Einnahme von PREZISTA verschrieben wurde, muss das Kind eine Dosis morgens und eine Dosis abends einnehmen. Der Arzt Ihres Kindes wird das geeignete Dosierungsschema für Ihr Kind ermitteln.
- Das Kind muss PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.
- Das Kind muss die Tabletten zusammen mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch schlucken.

Dosis für Erwachsene, die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)
Sie sind auf eine PREZISTA-Dosis angewiesen, die nicht mit diesen 75 mg Tabletten abgedeckt werden kann. PREZISTA ist auch in anderen Stärken erhältlich.

Dosis für Erwachsene, die bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)
Die Dosis beträgt entweder:
- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.
  ODER
- 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich. Die 400 mg und 800 mg Tabletten von PREZISTA dürfen nur angewendet werden, um eine Dosierung von 800 mg einmal täglich zu erreichen.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

Hinweise für Erwachsene
- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit Ritonavir ein. PREZISTA kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Nehmen Sie morgens 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie abends 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.
- Schlucken Sie die Tablette mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch.
- PREZISTA 75 mg- und 150 mg Tabletten sowie 100 Milligramm pro Milliliter Suspension zum Einnehmen wurden zur Anwendung bei Kindern entwickelt, können aber in bestimmten Fällen auch bei Erwachsenen angewendet werden.

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von PREZISTA eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von PREZISTA vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden** bemerken, müssen Sie die Tabletten sofort einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer zusammen mit Ritonavir und einer Mahlzeit ein. Wenn Sie dies erst **nach 6 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von PREZISTA und Ritonavir erbrechen
Wenn Sie **innerhalb von 4 Stunden** nach der Einnahme des Arzneimittels erbrechen, sollten Sie so bald wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA und Ritonavir mit einer Mahlzeit einnehmen. Erbrechen Sie **mehr als 4 Stunden nach** der Einnahme des Arzneimittels, brauchen Sie bis zum nächsten geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von PREZISTA und Ritonavir einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, **wenn Sie sich nicht sicher sind**, was Sie tun sollen, wenn Sie eine Dosis vergessen oder sich erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von PREZISTA nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.
Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit PREZISTA nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln
Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwerwiegend sein können. Bevor Sie die Therapie mit PREZISTA beginnen, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie an einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion leiden, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen: Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen oder Schmerzen und Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Hautausschlag (häufiger bei gemeinsamer Anwendung mit Raltegravir), Juckreiz. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mittelgradig. Ein Hautausschlag kann auch ein Symptom eines seltenen schweren Krankheitszustandes sein. Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob PREZISTA abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen waren Diabetes (häufig) und Entzündung der Bauchspeicheldrüse (gelegentlich).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Blähbauch, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Kraftverlust, Einschlafschwierigkeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Brustschmerzen, Veränderungen des EKGs, schneller Herzschlag
- verminderte oder anomale Hautempfindlichkeit, Ameisenlaufen, Aufmerksamkeitsschwierigkeiten, Gedächtnisverlust, Gleichgewichtsprobleme
- Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Reizungen im Rachen
- Entzündung von Magen oder Mund, Sodbrennen, Würgereiz, trockener Mund, Bauchbeschwerden, Verstopfung, Aufstoßen
- Nierenversagen, Nierensteine, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, häufiger oder übermäßiger Harndrang, manchmal nachts
- Nesselsucht, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder der Augen), Ekzem, übermäßiges Schwitzen, Nachtschweiß, Haarausfall, Akne, schuppige Haut, Nagelverfärbung
- Muskelschmerz, Muskelkrämpfe oder -schwäche, Schmerz in den Extremitäten, Osteoporose
- Verminderung der Schilddrüsenfunktion. Dies kann durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden.
- Bluthochdruck, Erröten
- rote oder trockene Augen
- Fieber, Schwellung der unteren Gliedmaßen durch Flüssigkeitsansammlung, Unpässlichkeit, Gereiztheit, Schmerz
- Anzeichen wie bei einer Infektion, Herpes simplex
- Erektionsstörung, Vergrößerung der Brüste
- Schlafprobleme, Schläfrigkeit, Depression, Angstgefühl, abnorme Träume, Abnahme des sexuellen Verlangens

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Reaktion, die DRESS genannt wird [schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen (bestimmte weiße Blutkörperchen), Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann]
- Herzinfarkt, langsamer Herzschlag, Herzklopfen
- Sehstörungen
- Schüttelfrost, anomales Gefühl
- Gefühl von Verwirrtheit oder Desorientiertheit, Stimmungsveränderung, Unruhe
- Ohnmacht, epileptische Anfälle, Geschmacksveränderungen oder -verlust
- wunde Stellen im Mund, Erbrechen von Blut, entzündete Lippen, trockene Lippen, belegte Zunge
- laufende Nase
- Hautläsionen, trockene Haut
- steife Muskeln oder Gelenke, Gelenkschmerzen mit oder ohne Entzündung
- Veränderungen einiger Werte Ihres Blutbildes oder der klinischen Chemie. Dies kann durch Blut- und/ oder Urinuntersuchungen festgestellt werden. Ihr Arzt wird Ihnen die Befunde erklären. Beispiele hierfür sind: erhöhte Anzahl einiger weißer Blutkörperchen
- Darunavir-Kristalle in der Niere, die eine Nieren-Erkrankung auslösen.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die der selben Familie angehören wie PREZISTA. Dies sind:
- Muskelschmerzen bzw. Muskeldruckschmerz oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für PREZISTA sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREZISTA enthält
- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jede Tablette enthält 75 mg Darunavir als Ethanolat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat. Die Filmbeschichtung enthält Poly(vinylalkohol) - teilhydrolysiert, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum.

Wie PREZISTA aussieht und Inhalt der Packung
Filmbeschichtete, weiße, kapselförmige Tablette, mit Angabe TMC auf der einen Seite und 75 auf der anderen Seite.
480 Tabletten in einer Plastikflasche.
PREZISTA gibt es auch als 150 mg, 400 mg, 600 mg und 800 mg Filmtabletten sowie 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

Hersteller
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREZISTA 150 mg Filmtabletten
Darunavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?
3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?

Was ist PREZISTA?
PREZISTA enthält den Wirkstoff Darunavir. PREZISTA ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der so genannten Proteasehemmer. Die Wirkung von PREZISTA beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies stärkt Ihr Immunsystem und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen.

Wofür wird es angewendet?
PREZISTA wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg angewendet, die mit HIV infiziert sind und die bereits andere antiretrovirale Arzneimittel angewendet haben.

PREZISTA muss in Kombination mit einer geringen Dosis von Ritonavir und anderen Anti-HIV-Arzneimitteln eingenommen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?

PREZISTA darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Ritonavir sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

Informieren Sie Ihren Arzt über **alle** Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich Arzneimittel, die Sie oral einnehmen, inhalieren, injizieren oder auf die Haut auftragen.

Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein
Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

Arzneimittel	Zweck des Arzneimittels
Avanafil	zur Behandlung von Erektionsstörungen
Astemizol oder *Terfenadin*	zur Behandlung allergischer Symptome
Triazolam und *oral (*über den Mund*) eingenommenes Midazolam*	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
Cisaprid	zur Behandlung einiger Magenerkrankungen
*Colchicin (*wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben*)*	zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder *Sertindol*	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
Mutterkornalkaloide wie z. B. *Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin*	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen
Lovastatin, *Simvastatin und Lomitapid*	zur Senkung der Cholesterinwerte
Rifampicin	zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose
das Kombinationspräparat *Lopinavir/Ritonavir*	dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie PREZISTA
Elbasvir/Grazoprevir	zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
Alfuzosin	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
Sildenafil	zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge
Ticagrelor	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt
Naloxegol	zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird
Dapoxetin	zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses
Domperidon	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Wenden Sie PREZISTA nicht mit Präparaten an, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie PREZISTA einnehmen.

PREZISTA ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohend werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Raltegravir (gegen eine HIV-Infektion) einnehmen, können Hautausschläge (meist leicht bis mittelgradig) häufiger auftreten als bei Patienten, die nur eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Situation VOR und WÄHREND Ihrer Behandlung
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie PREZISTA einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. PREZISTA kann den Zuckerspiegel im Blut erhöhen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **Bluter** sind. PREZISTA kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **allergisch** sind **gegen Sulfonamide** (die z. B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Beschwerden des Bewegungsapparates** bemerken. Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression, ein hoher Body-Mass-Index (Maßzahl zur Bestimmung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) u.a. können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Ältere Patienten
PREZISTA ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie PREZISTA anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Kinder
PREZISTA darf nicht bei Kindern jünger als 3 Jahre oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg angewendet werden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen mit** PREZISTA **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift **„Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“** aufgeführt.

In den meisten Fällen kann PREZISTA mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören [z. B. NRTIs (Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), NNRTIs (Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), CCR5-Antagonisten und FIs (Fusionshemmer)], angewendet werden. PREZISTA in Kombination mit Ritonavir ist nicht mit allen PIs (Proteasehemmern) getestet worden und darf nicht zusammen mit anderen HIV-PIs eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere Anti-HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Die Wirkung von PREZISTA kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Präparate einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Phenobarbital, Phenytoin* (zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- *Dexamethason* (Corticosteroid)
- *Efavirenz* (HIV-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen wie Tuberkulose)
- *Saquinavir* (HIV-Infektion).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von PREZISTA eventuell beeinflusst werden und Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Amlodipin, Diltiazem, Disopyramid, Carvedilol, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nifedipin, Nicardipin, Propafenon, Timolol, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Apixaban, Dabigatranetexilat, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. PREZISTA könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. PREZISTA kann das Risiko für erhöhte Kaliumspiegel durch Drospirenon erhöhen.
- *Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschädigungen könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Dämpfung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- *Corticosteroide wie Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon*. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Haut-, Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Diese Arzneimittel werden im Allgemeinen oral eingenommen, inhaliert, injiziert oder auf die Haut aufgetragen. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Everolimus, Irinotecan, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (zur Behandlung von Krebs)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Glecaprevir/Pibrentasvir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (gegen Schmerzen)
- *Fesoterodin, Solifenacin* (zur Behandlung von Harnblasenerkrankungen).

Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen und die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von PREZISTA durch die Kombination beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *Dabigatranetexilat, Edoxaban, Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung)
- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Digoxin* (gegen bestimmte Herzerkrankungen)
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Itraconazol, Isavuconazol, Fluconazol, Posaconazol, Clotrimazol* (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Voriconazol sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Maraviroc* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Methadon* (zur Behandlung der Opiat-Abhängigkeit)
- *Carbamazepin, Clonazepam (*zur Vorbeugung von Krampfanfällen oder zur Behandlung von bestimmten Formen von Nervenschmerzen)
- *Colchicin* (zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber)
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam, sofern dieses als Injektion angewendet wird, Zolpidem* (Beruhigungsmittel)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen).

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker ***alle*** Arzneimittel mit, die Sie anwenden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Siehe Abschnitt 3 „Wie ist PREZISTA einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen PREZISTA mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere sollen PREZISTA nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen nicht stillen, wenn sie PREZISTA einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder irgendwelche Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme von PREZISTA schwindlig oder benommen fühlen.

PREZISTA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Auch wenn Sie sich besser fühlen, beenden Sie die Einnahme von PREZISTA und Ritonavir nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Nach dem Beginn der Therapie darf ohne Anweisung des Arztes die Dosis oder Darreichungsform nicht verändert oder die Therapie nicht abgebrochen werden.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige einmal tägliche Dosis anhand des Körpergewichts des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 800 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen.
Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele PREZISTA-Tabletten und wie viel Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss.

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm	100 Milligramm
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm	100 Milligramm
mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm	100 Milligramm

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige Dosis anhand des Körpergewichts des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Der Arzt wird entscheiden, ob eine einmal tägliche Dosierung oder eine zweimal tägliche Dosierung für das Kind geeignet ist. Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich oder 800 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen.
Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele PREZISTA-Tabletten und wie viel Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss. Tabletten in anderen Stärken sind erhältlich und Ihr Arzt kann eine bestimmte Kombination von Tabletten verschrieben haben, um die geeignete Dosis zu erreichen.
Eine PREZISTA Suspension zum Einnehmen ist ebenfalls verfügbar. Ihr Arzt wird entscheiden, welche Darreichungsform von PREZISTA (Tabletten oder Suspension zum Einnehmen) für Ihr Kind geeignet ist.

Zweimal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	375 Milligramm PREZISTA + 50 Milligramm Ritonavir zweimal täglich
zwischen 30 und 40 Kilogramm	450 Milligramm PREZISTA + 60 Milligramm Ritonavir zweimal täglich
mehr als 40 Kilogramm*	600 Milligramm PREZISTA + 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich

* Bei Kindern ab 12 Jahre, die mindestens 40 kg wiegen, wird der Arzt Ihres Kindes ermitteln, ob PREZISTA 800 mg einmal täglich angewendet werden kann. Dies kann nicht durch diese 150 mg Tabletten abgedeckt werden. PREZISTA ist auch in anderen Stärken erhältlich.

Einmal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm	100 Milligramm
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm	100 Milligramm

mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm	100 Milligramm

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Hinweise für Kinder
- Das Kind muss PREZISTA immer zusammen mit Ritonavir einnehmen. PREZISTA kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Das Kind muss die angemessenen Dosen von PREZISTA und Ritonavir zweimal täglich oder einmal täglich einnehmen. Wenn eine zweimal tägliche Einnahme von PREZISTA verschrieben wurde, muss das Kind eine Dosis morgens und eine Dosis abends einnehmen. Der Arzt Ihres Kindes wird das geeignete Dosierungsschema für Ihr Kind ermitteln.
- Das Kind muss PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.
- Das Kind muss die Tabletten zusammen mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch schlucken.

Dosis für Erwachsene, die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)
Sie sind auf eine PREZISTA-Dosis angewiesen, die nicht mit diesen 150 mg Tabletten abgedeckt werden kann. PREZISTA ist auch in anderen Stärken erhältlich.

Dosis für Erwachsene, die bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)
Die Dosis beträgt entweder:
- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.
  ODER
- 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich. Die 400 mg und 800 mg Tabletten von PREZISTA dürfen nur angewendet werden, um eine Dosierung von 800 mg einmal täglich zu erreichen.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

Hinweise für Erwachsene
- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit Ritonavir ein. PREZISTA kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Nehmen Sie morgens 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie abends 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.
- Schlucken Sie die Tablette mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch.
- PREZISTA 75 mg- und 150 mg Tabletten sowie 100 Milligramm pro Milliliter Suspension zum Einnehmen wurden zur Anwendung bei Kindern entwickelt, können aber in bestimmten Fällen auch bei Erwachsenen angewendet werden.

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von PREZISTA eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von PREZISTA vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden** bemerken, müssen Sie die Tabletten sofort einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer zusammen mit Ritonavir und einer Mahlzeit ein. Wenn Sie dies erst **nach 6 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von PREZISTA und Ritonavir erbrechen
Wenn Sie **innerhalb von 4 Stunden** nach der Einnahme des Arzneimittels erbrechen, sollten Sie so bald wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA und Ritonavir mit einer Mahlzeit einnehmen. Erbrechen Sie **mehr als 4 Stunden nach** der Einnahme des Arzneimittels, brauchen Sie bis zum nächsten geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von PREZISTA und Ritonavir einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, **wenn Sie sich nicht sicher sind**, was Sie tun sollen, wenn Sie eine Dosis vergessen oder sich erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von PREZISTA nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.
Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit PREZISTA nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln
Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwerwiegend sein können. Bevor Sie die Therapie mit PREZISTA beginnen, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie an einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion leiden, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen: Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen oder Schmerzen und Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Hautausschlag (häufiger bei gemeinsamer Anwendung mit Raltegravir), Juckreiz. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mittelgradig. Ein Hautausschlag kann auch ein Symptom eines seltenen schweren Krankheitszustandes sein. Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob PREZISTA abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen waren Diabetes (häufig) und Entzündung der Bauchspeicheldrüse (gelegentlich).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Blähbauch, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Kraftverlust, Einschlafschwierigkeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Brustschmerzen, Veränderungen des EKGs, schneller Herzschlag
- verminderte oder anomale Hautempfindlichkeit, Ameisenlaufen, Aufmerksamkeitsschwierigkeiten, Gedächtnisverlust, Gleichgewichtsprobleme
- Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Reizungen im Rachen
- Entzündung von Magen oder Mund, Sodbrennen, Würgereiz, trockener Mund, Bauchbeschwerden, Verstopfung, Aufstoßen
- Nierenversagen, Nierensteine, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, häufiger oder übermäßiger Harndrang, manchmal nachts
- Nesselsucht, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder der Augen), Ekzem, übermäßiges Schwitzen, Nachtschweiß, Haarausfall, Akne, schuppige Haut, Nagelverfärbung
- Muskelschmerz, Muskelkrämpfe oder -schwäche, Schmerz in den Extremitäten, Osteoporose
- Verminderung der Schilddrüsenfunktion. Dies kann durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden.
- Bluthochdruck, Erröten
- rote oder trockene Augen
- Fieber, Schwellung der unteren Gliedmaßen durch Flüssigkeitsansammlung, Unpässlichkeit, Gereiztheit, Schmerz
- Anzeichen wie bei einer Infektion, Herpes simplex
- Erektionsstörung, Vergrößerung der Brüste
- Schlafprobleme, Schläfrigkeit, Depression, Angstgefühl, abnorme Träume, Abnahme des sexuellen Verlangens

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Reaktion, die DRESS genannt wird [schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen (bestimmte weiße Blutkörperchen), Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann]
- Herzinfarkt, langsamer Herzschlag, Herzklopfen
- Sehstörungen
- Schüttelfrost, anomales Gefühl
- Gefühl von Verwirrtheit oder Desorientiertheit, Stimmungsveränderung, Unruhe
- Ohnmacht, epileptische Anfälle, Geschmacksveränderungen oder -verlust
- wunde Stellen im Mund, Erbrechen von Blut, entzündete Lippen, trockene Lippen, belegte Zunge
- laufende Nase
- Hautläsionen, trockene Haut
- steife Muskeln oder Gelenke, Gelenkschmerzen mit oder ohne Entzündung
- Veränderungen einiger Werte Ihres Blutbildes oder der klinischen Chemie. Dies kann durch Blut- und/ oder Urinuntersuchungen festgestellt werden. Ihr Arzt wird Ihnen die Befunde erklären. Beispiele hierfür sind: erhöhte Anzahl einiger weißer Blutkörperchen
- Darunavir-Kristalle in der Niere, die eine Nieren-Erkrankung auslösen.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die der selben Familie angehören wie PREZISTA. Dies sind:
- Muskelschmerzen bzw. Muskeldruckschmerz oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale

Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für PREZISTA sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREZISTA enthält
- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jede Tablette enthält 150 mg Darunavir als Ethanolat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat. Die Filmbeschichtung enthält Poly(vinylalkohol) - teilhydrolysiert, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum.

Wie PREZISTA aussieht und Inhalt der Packung
Filmbeschichtete, weiße, ovale Tablette, mit Angabe TMC auf der einen Seite und 150 auf der anderen Seite.
240 Tabletten in einer Plastikflasche.
PREZISTA gibt es auch als 75 mg, 400 mg, 600 mg und 800 mg Filmtabletten sowie 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

Hersteller
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREZISTA 400 mg Filmtabletten
Darunavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht
1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?
3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?

Was ist PREZISTA?
PREZISTA enthält den Wirkstoff Darunavir. PREZISTA ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der so genannten Proteasehemmer. Die Wirkung von PREZISTA beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies stärkt Ihr Immunsystem und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen.

Wofür wird es angewendet?
Die PREZISTA 400 mg Tablette wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern (ab 3 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht) angewendet, die mit HIV infiziert sind und
- die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel angewendet haben.
- bei bestimmten Patienten, die bereits antiretrovirale Arzneimittel angewendet haben (Ihr Arzt wird dies ermitteln).

PREZISTA muss in Kombination mit einer geringen Dosis von Cobicistat oder Ritonavir und anderen Anti-HIV-Arzneimitteln eingenommen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?

PREZISTA darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Cobicistat oder Ritonavir sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

Informieren Sie Ihren Arzt über **alle** Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich Arzneimittel, die Sie oral einnehmen, inhalieren, injizieren oder auf die Haut auftragen.

Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein
Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

Arzneimittel	Zweck des Arzneimittels
Avanafil	zur Behandlung von Erektionsstörungen
Astemizol oder *Terfenadin*	zur Behandlung allergischer Symptome
Triazolam und *oral (*über den Mund*) eingenommenes Midazolam*	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
Cisaprid	zur Behandlung einiger Magenerkrankungen
*Colchicin (*wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben*)*	zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder *Sertindol*	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
Mutterkornalkaloide wie z. B. *Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin*	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen
Lovastatin, Simvastatin und Lomitapid	zur Senkung der Cholesterinwerte
Rifampicin	zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose
Elbasvir/Grazoprevir	zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
das Kombinationspräparat *Lopinavir/Ritonavir*	dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie PREZISTA
Alfuzosin	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
Sildenafil	zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge
Ticagrelor	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt
Naloxegol	zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird
Dapoxetin	zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses
Domperidon	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Wenden Sie PREZISTA nicht mit Präparaten an, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie PREZISTA einnehmen.

PREZISTA ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohend werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Raltegravir (gegen eine HIV-Infektion) einnehmen, können Hautausschläge (meist leicht bis mittelgradig) häufiger auftreten als bei Patienten, die nur eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Situation VOR und WÄHREND Ihrer Behandlung
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie PREZISTA einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. PREZISTA kann den Zuckerspiegel im Blut erhöhen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **Bluter** sind. PREZISTA kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **allergisch** sind **gegen Sulfonamide** (die z. B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Beschwerden des Bewegungsapparates** bemerken. Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression, ein hoher Body-Mass-Index (Maßzahl zur Bestimmung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) u.a. können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Ältere Patienten
PREZISTA ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie PREZISTA anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Kinder und Jugendliche
Die PREZISTA 400 mg Tablette soll nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die jünger als 3 Jahre sind oder weniger als 40 kg wiegen.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen mit** PREZISTA **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift **„Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“** aufgeführt.

In den meisten Fällen kann PREZISTA mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören [z. B. NRTIs (Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), NNRTIs (Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), CCR5-Antagonisten und FIs (Fusionshemmer)], angewendet werden. PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder Ritonavir ist nicht mit allen PIs (Proteasehemmern) getestet worden und darf nicht zusammen mit anderen HIV-PIs eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere Anti-HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Die Wirkung von PREZISTA kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Präparate einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Phenobarbital, Phenytoin* (zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- *Dexamethason* (Corticosteroid)
- *Efavirenz* (HIV-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen wie Tuberkulose)
- *Saquinavir* (HIV-Infektion).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von PREZISTA eventuell beeinflusst werden und Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Amlodipin, Diltiazem, Disopyramid, Carvedilol, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nifedipin, Nicardipin, Propafenon, Timolol, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Apixaban, Dabigatranetexilat, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. PREZISTA könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. PREZISTA kann das Risiko für erhöhte Kaliumspiegel durch Drospirenon erhöhen.
- *Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschädigungen könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Dämpfung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- *Corticosteroide wie Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon*. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Haut-, Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Diese Arzneimittel werden im Allgemeinen oral eingenommen, inhaliert, injiziert oder auf die Haut aufgetragen. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Everolimus, Irinotecan, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (zur Behandlung von Krebs)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Glecaprevir/Pibrentasvir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (gegen Schmerzen)
- *Fesoterodin, Solifenacin* (zur Behandlung von Harnblasenerkrankungen).

Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen und die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von PREZISTA durch die Kombination beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *Dabigatranetexilat, Edoxaban, Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung)
- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Digoxin* (gegen bestimmte Herzerkrankungen)
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Itraconazol, Isavuconazol, Fluconazol, Posaconazol, Clotrimazol* (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Voriconazol sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Maraviroc* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Methadon* (zur Behandlung der Opiat-Abhängigkeit)
- *Carbamazepin, Clonazepam (*zur Vorbeugung von Krampfanfällen oder zur Behandlung von bestimmten Formen von Nervenschmerzen)
- *Colchicin* (zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber)
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam, sofern dieses als Injektion angewendet wird, Zolpidem* (Beruhigungsmittel)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen)
- *Metformin* (zur Behandlung von Typ-2-Diabetes).

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker ***alle*** Arzneimittel mit, die Sie anwenden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Siehe Abschnitt 3 „Wie ist PREZISTA einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen PREZISTA mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere sollen PREZISTA nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen nicht stillen, wenn sie PREZISTA einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder irgendwelche Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme von PREZISTA schwindlig oder benommen fühlen.

PREZISTA-Tabletten enthalten Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

PREZISTA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Auch wenn Sie sich besser fühlen, beenden Sie die Einnahme von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Nach dem Beginn der Therapie darf ohne Anweisung des Arztes die Dosis oder Darreichungsform nicht verändert oder die Therapie nicht abgebrochen werden.

Die 400 mg Tabletten von PREZISTA dürfen nur angewendet werden, um eine Dosierung von 800 mg einmal täglich zu erreichen.

Dosis für Erwachsene, die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird dies ermitteln)
Die übliche Dosis von PREZISTA ist 800 mg (2 Tabletten, die 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) einmal täglich.
Sie müssen PREZISTA jeden Tag und immer zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir und mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann ohne Cobicistat oder Ritonavir und eine Mahlzeit nicht richtig wirken. Sie müssen eine Mahlzeit oder einen Snack innerhalb von 30 Minuten, bevor Sie PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einnehmen zu sich nehmen. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig. Auch wenn Sie sich besser fühlen, dürfen Sie nicht aufhören, PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einzunehmen, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Hinweise für Erwachsene
- Nehmen Sie zwei 400 mg Tabletten PREZISTA einmal täglich, jeden Tag, zur gleichen Zeit ein.
- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein.
- Schlucken Sie die Tablette mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch.
- Nehmen Sie Ihre anderen HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir angewendet werden, wie von Ihrem Arzt verordnet ein.
- PREZISTA 100 Milligramm pro Milliliter Suspension zum Einnehmen wurde zur Anwendung bei Kindern entwickelt, kann aber in bestimmten Fällen auch bei Erwachsenen angewendet werden.

Dosis für Erwachsene, die bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben (Ihr Arzt wird dies ermitteln)
Die Dosis ist entweder:
- 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir einmal täglich
  ODER
- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, und ab 12 Jahre mit Cobicistat, die mehr als 40 kg wiegen und bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies ermitteln)
- Die übliche Dosis beträgt 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat einmal täglich.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, und ab 12 Jahre mit Cobicistat, die mehr als 40 kg wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies ermitteln)
Die Dosis ist entweder:
- 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat einmal täglich
  ODER
- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

***Hinweise für Kinder ab 3* Jahre mit Ritonavir, und ab 12 Jahre mit Cobicistat, die mehr als 40 kg wiegen**
- Nehmen Sie 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) einmal täglich, jeden Tag, zur gleichen Zeit ein.
- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat ein.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein.
- Schlucken Sie die Tablette mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch.
- Nehmen Sie Ihre anderen HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit PREZISTA und Ritonavir oder Cobicistat angewendet werden, wie von Ihrem Arzt verordnet ein.

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von PREZISTA eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von PREZISTA vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 12 Stunden** bemerken, müssen Sie die Tabletten sofort einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer zusammen mit Cobicistat oder Ritonavir und einer Mahlzeit ein. Wenn Sie dies erst **nach 12 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir erbrechen
Wenn Sie **innerhalb von 4 Stunden** nach der Einnahme des Arzneimittels erbrechen, sollten Sie so bald wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir mit einer Mahlzeit einnehmen. Erbrechen Sie **mehr als 4 Stunden nach** der Einnahme des Arzneimittels, brauchen Sie bis zum nächsten geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, **wenn Sie sich nicht sicher sind**, was Sie tun sollen, wenn Sie eine Dosis vergessen oder sich erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von PREZISTA nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.
Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit PREZISTA nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln
Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwerwiegend sein können. Bevor Sie die Therapie mit PREZISTA beginnen, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie an einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion leiden, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen: Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen oder Schmerzen und Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Hautausschlag (häufiger bei gemeinsamer Anwendung mit Raltegravir), Juckreiz. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mittelgradig. Ein Hautausschlag kann auch ein Symptom eines seltenen schweren Krankheitszustandes sein. Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob PREZISTA abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen waren Diabetes (häufig) und Entzündung der Bauchspeicheldrüse (gelegentlich).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Blähbauch, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Kraftverlust, Einschlafschwierigkeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Brustschmerzen, Veränderungen des EKGs, schneller Herzschlag
- verminderte oder anomale Hautempfindlichkeit, Ameisenlaufen, Aufmerksamkeitsschwierigkeiten, Gedächtnisverlust, Gleichgewichtsprobleme
- Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Reizungen im Rachen
- Entzündung von Magen oder Mund, Sodbrennen, Würgereiz, trockener Mund, Bauchbeschwerden, Verstopfung, Aufstoßen
- Nierenversagen, Nierensteine, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, häufiger oder übermäßiger Harndrang, manchmal nachts
- Nesselsucht, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder der Augen), Ekzem, übermäßiges Schwitzen, Nachtschweiß, Haarausfall, Akne, schuppige Haut, Nagelverfärbung
- Muskelschmerz, Muskelkrämpfe oder -schwäche, Schmerz in den Extremitäten, Osteoporose
- Verminderung der Schilddrüsenfunktion. Dies kann durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden.
- Bluthochdruck, Erröten
- rote oder trockene Augen

- Fieber, Schwellung der unteren Gliedmaßen durch Flüssigkeitsansammlung, Unpässlichkeit, Gereiztheit, Schmerz
- Anzeichen wie bei einer Infektion, Herpes simplex
- Erektionsstörung, Vergrößerung der Brüste
- Schlafprobleme, Schläfrigkeit, Depression, Angstgefühl, abnorme Träume, Abnahme des sexuellen Verlangens

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Reaktion, die DRESS genannt wird [schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen (bestimmte weiße Blutkörperchen), Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann]
- Herzinfarkt, langsamer Herzschlag, Herzklopfen
- Sehstörungen
- Schüttelfrost, anomales Gefühl
- Gefühl von Verwirrtheit oder Desorientiertheit, Stimmungsveränderung, Unruhe
- Ohnmacht, epileptische Anfälle, Geschmacksveränderungen oder -verlust
- wunde Stellen im Mund, Erbrechen von Blut, entzündete Lippen, trockene Lippen, belegte Zunge
- laufende Nase
- Hautläsionen, trockene Haut
- steife Muskeln oder Gelenke, Gelenkschmerzen mit oder ohne Entzündung
- Veränderungen einiger Werte Ihres Blutbildes oder der klinischen Chemie. Dies kann durch Blut- und/ oder Urinuntersuchungen festgestellt werden. Ihr Arzt wird Ihnen die Befunde erklären. Beispiele hierfür sind: erhöhte Anzahl einiger weißer Blutkörperchen
- Darunavir-Kristalle in der Niere, die eine Nieren-Erkrankung auslösen.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die der selben Familie angehören wie PREZISTA. Dies sind:
- Muskelschmerzen bzw. Muskeldruckschmerz oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für PREZISTA sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREZISTA enthält
- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jede Tablette enthält 400 mg Darunavir als Ethanolat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat. Die Filmbeschichtung enthält Poly(vinylalkohol) - teilhydrolysiert, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Gelborange S (E110).

Wie PREZISTA aussieht und Inhalt der Packung
Filmbeschichtete, hell orangefarbene, ovale Tablette, mit Angabe TMC auf der einen Seite und 400MG auf der anderen Seite.
60 Tabletten in einer Plastikflasche.
PREZISTA gibt es auch als 75 mg, 150 mg, 600 mg und 800 mg Filmtabletten sowie 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

Hersteller
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREZISTA 600 mg Filmtabletten
Darunavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?
3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?

Was ist PREZISTA?
PREZISTA enthält den Wirkstoff Darunavir. PREZISTA ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der so genannten Proteasehemmer. Die Wirkung von PREZISTA beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies stärkt Ihr Immunsystem und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen.

Wofür wird es angewendet?
PREZISTA wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg angewendet, die mit HIV infiziert sind und die bereits andere antiretrovirale Arzneimittel angewendet haben.

PREZISTA muss in Kombination mit einer geringen Dosis von Ritonavir und anderen Anti-HIV-Arzneimitteln eingenommen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?

PREZISTA darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Ritonavir sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein
Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

Informieren Sie Ihren Arzt über **alle** Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich Arzneimittel, die Sie oral einnehmen, inhalieren, injizieren oder auf die Haut auftragen.

Arzneimittel	Zweck des Arzneimittels
Avanafil	zur Behandlung von Erektionsstörungen
Astemizol oder *Terfenadin*	zur Behandlung allergischer Symptome
Triazolam und *oral (*über den Mund*) eingenommenes Midazolam*	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
Cisaprid	zur Behandlung einiger Magenerkrankungen
*Colchicin (*wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben*)*	zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder *Sertindol*	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
Mutterkornalkaloide wie z. B. *Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin*	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen
Lovastatin, Simvastatin und Lomitapid	zur Senkung der Cholesterinwerte
Rifampicin	zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose
das Kombinationspräparat *Lopinavir/Ritonavir*	dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie PREZISTA
Elbasvir/Grazoprevir	zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
Alfuzosin	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
Sildenafil	zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge
Ticagrelor	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt
Naloxegol	zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird
Dapoxetin	zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses
Domperidon	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Wenden Sie PREZISTA nicht mit Präparaten an, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie PREZISTA einnehmen.

PREZISTA ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohend werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Raltegravir (gegen eine HIV-Infektion) einnehmen, können Hautausschläge (meist leicht bis mittelgradig) häufiger auftreten als bei Patienten, die nur eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Situation VOR und WÄHREND Ihrer Behandlung
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie PREZISTA einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. PREZISTA kann den Zuckerspiegel im Blut erhöhen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **Bluter** sind. PREZISTA kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **allergisch** sind **gegen Sulfonamide** (die z. B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Beschwerden des Bewegungsapparates** bemerken. Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression, ein hoher Body-Mass-Index (Maßzahl zur Bestimmung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) u.a. können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Ältere Patienten
PREZISTA ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie PREZISTA anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Kinder
PREZISTA darf nicht bei Kindern jünger als 3 Jahre oder mit einem Körpergewicht von weniger als 15 kg angewendet werden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen mit** PREZISTA **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift **„Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“** aufgeführt.

In den meisten Fällen kann PREZISTA mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören [z. B. NRTIs (Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), NNRTIs (Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), CCR5-Antagonisten und FIs (Fusionshemmer)], angewendet werden. PREZISTA in Kombination mit Ritonavir ist nicht mit allen PIs (Proteasehemmern) getestet worden und darf nicht zusammen mit anderen HIV-PIs eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere Anti-HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Die Wirkung von PREZISTA kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Präparate einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Phenobarbital, Phenytoin* (zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- *Dexamethason* (Corticosteroid)
- *Efavirenz* (HIV-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen wie Tuberkulose)
- *Saquinavir* (HIV-Infektion).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von PREZISTA eventuell beeinflusst werden und Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Amlodipin, Diltiazem, Disopyramid, Carvedilol, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nifedipin, Nicardipin, Propafenon, Timolol, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Apixaban, Dabigatranetexilat, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. PREZISTA könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. PREZISTA kann das Risiko für erhöhte Kaliumspiegel durch Drospirenon erhöhen.
- *Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschädigungen könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Dämpfung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- *Corticosteroide wie Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon*. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Haut-, Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Diese Arzneimittel werden im Allgemeinen oral eingenommen, inhaliert, injiziert oder auf die Haut aufgetragen. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Everolimus, Irinotecan, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (zur Behandlung von Krebs)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Glecaprevir/Pibrentasvir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (gegen Schmerzen)
- *Fesoterodin, Solifenacin* (zur Behandlung von Harnblasenerkrankungen).

Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen und die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von PREZISTA durch die Kombination beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *Dabigatranetexilat, Edoxaban, Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung)
- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Digoxin* (gegen bestimmte Herzerkrankungen)
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Itraconazol, Isavuconazol, Fluconazol, Posaconazol, Clotrimazol* (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Voriconazol sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Maraviroc* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Methadon* (zur Behandlung der Opiat-Abhängigkeit)
- *Carbamazepin, Clonazepam (*zur Vorbeugung von Krampfanfällen oder zur Behandlung von bestimmten Formen von Nervenschmerzen)
- *Colchicin* (zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber)
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam, sofern dieses als Injektion angewendet wird, Zolpidem* (Beruhigungsmittel)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen).

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker ***alle*** Arzneimittel mit, die Sie anwenden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Siehe Abschnitt 3 „Wie ist PREZISTA einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen PREZISTA mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere sollen PREZISTA nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen nicht stillen, wenn sie PREZISTA einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder irgendwelche Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme von PREZISTA schwindlig oder benommen fühlen.

PREZISTA-Tabletten enthalten Gelborange S (E110), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

PREZISTA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Auch wenn Sie sich besser fühlen, beenden Sie die Einnahme von PREZISTA und Ritonavir nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Nach dem Beginn der Therapie darf ohne Anweisung des Arztes die Dosis oder Darreichungsform nicht verändert oder die Therapie nicht abgebrochen werden.

Dosis für Erwachsene, die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)
Sie sind auf eine PREZISTA-Dosis angewiesen, die nicht mit diesen 600-mg-Tabletten abgedeckt werden kann. PREZISTA ist auch in anderen Stärken erhältlich.

Dosis für Erwachsene, die bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird das ermitteln)
Die Dosis beträgt entweder:
- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.
  ODER
- 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich. Die 400 mg und 800 mg Tabletten von PREZISTA dürfen nur angewendet werden, um eine Dosierung von 800 mg einmal täglich zu erreichen.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

Hinweise für Erwachsene
- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit Ritonavir ein. PREZISTA kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Nehmen Sie morgens eine 600 mg PREZISTA-Tablette zusammen mit 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie abends eine 600 mg PREZISTA-Tablette zusammen mit 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.
- Schlucken Sie die Tablette mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch.
- PREZISTA 75 mg und 150 mg Tabletten sowie 100 Milligramm pro Milliliter Suspension zum Einnehmen wurden zur Anwendung bei Kindern entwickelt, können aber in bestimmten Fällen auch bei Erwachsenen angewendet werden.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige einmal tägliche Dosis anhand des Körpergewichts des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 800 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen.
Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele PREZISTA-Tabletten und wie viel Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss.

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm	100 Milligramm
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm	100 Milligramm
mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm	100 Milligramm

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 kg wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird das ermitteln)
Der Arzt wird die richtige Dosis anhand des Körpergewichts des Kindes berechnen (siehe Tabelle unten). Der Arzt wird entscheiden, ob eine einmal tägliche Dosierung oder eine zweimal tägliche Dosierung für das Kind geeignet ist. Diese Dosis darf die empfohlene Dosis für Erwachsene, die 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich oder 800 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen. Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele PREZISTA-Tabletten und wie viel Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss. Tabletten in niedrigeren Stärken sind erhältlich, um die geeignete Dosis zu erreichen. Eine PREZISTA Suspension zum Einnehmen ist ebenfalls verfügbar. Ihr Arzt wird entscheiden, welche Darreichungsform von PREZISTA (Tabletten oder Suspension zum Einnehmen) für Ihr Kind geeignet ist.

Zweimal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	375 Milligramm PREZISTA + 50 Milligramm Ritonavir zweimal täglich
zwischen 30 und 40 Kilogramm	450 Milligramm PREZISTA + 60 Milligramm Ritonavir zweimal täglich
mehr als 40 Kilogramm*	600 Milligramm PREZISTA + 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich

* Bei Kindern ab 12 Jahre, die mindestens 40 kg wiegen, wird der Arzt Ihres Kindes ermitteln, ob PREZISTA 800 mg einmal täglich angewendet werden kann. Dies kann nicht durch diese 600 mg Tabletten abgedeckt werden. PREZISTA ist auch in anderen Stärken erhältlich.

Einmal tägliche Dosierung

Körpergewicht	Eine Dosis PREZISTA beträgt	Eine Dosis Ritonavir[a] beträgt
zwischen 15 und 30 Kilogramm	600 Milligramm	100 Milligramm
zwischen 30 und 40 Kilogramm	675 Milligramm	100 Milligramm
mehr als 40 Kilogramm	800 Milligramm	100 Milligramm

[a] Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

Hinweise für Kinder
- Das Kind muss PREZISTA immer zusammen mit Ritonavir einnehmen. PREZISTA kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Das Kind muss die angemessenen Dosen von PREZISTA und Ritonavir zweimal täglich oder einmal täglich einnehmen. Wenn eine zweimal tägliche Einnahme von PREZISTA verschrieben wurde, muss das Kind eine Dosis morgens und eine Dosis abends einnehmen. Der Arzt Ihres Kindes wird das geeignete Dosierungsschema für Ihr Kind ermitteln.
- Das Kind muss PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann nicht richtig wirken, wenn es nicht zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.
- Das Kind muss die Tabletten zusammen mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch schlucken.
- PREZISTA 75 mg und 150 mg Tabletten sowie 100 Milligramm pro Milliliter Suspension zum Einnehmen wurden für Kinder unter 40 kg entwickelt, können aber in bestimmten Fällen auch angewendet werden.

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von PREZISTA eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von PREZISTA vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 6 Stunden** bemerken, müssen Sie die vergessene Dosis sofort einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer zusammen mit Ritonavir und einer Mahlzeit ein. Wenn Sie dies erst **nach 6 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von PREZISTA und Ritonavir erbrechen
Wenn Sie **innerhalb von 4 Stunden** nach der Einnahme des Arzneimittels erbrechen, sollten Sie so bald wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA und Ritonavir mit einer Mahlzeit einnehmen. Erbrechen Sie **mehr als 4 Stunden nach** der Einnahme des Arzneimittels, brauchen Sie bis zum nächsten geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von PREZISTA und Ritonavir einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, **wenn Sie sich nicht sicher sind**, was Sie tun sollen, wenn Sie eine Dosis vergessen oder sich erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von PREZISTA nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.
Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit PREZISTA nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln
Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwerwiegend sein können. Bevor Sie die Therapie mit PREZISTA beginnen, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie an einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion leiden, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen: Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen oder Schmerzen und Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Hautausschlag (häufiger bei gemeinsamer Anwendung mit Raltegravir), Juckreiz. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mittelgradig. Ein Hautausschlag kann auch ein Symptom eines seltenen schweren Krankheitszustandes sein. Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob PREZISTA abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen waren Diabetes (häufig) und Entzündung der Bauchspeicheldrüse (gelegentlich).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Blähbauch, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Kraftverlust, Einschlafschwierigkeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Brustschmerzen, Veränderungen des EKGs, schneller Herzschlag
- verminderte oder anomale Hautempfindlichkeit, Ameisenlaufen, Aufmerksamkeitsschwierigkeiten, Gedächtnisverlust, Gleichgewichtsprobleme
- Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Reizungen im Rachen
- Entzündung von Magen oder Mund, Sodbrennen, Würgereiz, trockener Mund, Bauchbeschwerden, Verstopfung, Aufstoßen
- Nierenversagen, Nierensteine, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, häufiger oder übermäßiger Harndrang, manchmal nachts
- Nesselsucht, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder der Augen), Ekzem, übermäßiges Schwitzen, Nachtschweiß, Haarausfall, Akne, schuppige Haut, Nagelverfärbung
- Muskelschmerz, Muskelkrämpfe oder -schwäche, Schmerz in den Extremitäten, Osteoporose
- Verminderung der Schilddrüsenfunktion. Dies kann durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden.
- Bluthochdruck, Erröten
- rote oder trockene Augen
- Fieber, Schwellung der unteren Gliedmaßen durch Flüssigkeitsansammlung, Unpässlichkeit, Gereiztheit, Schmerz
- Anzeichen wie bei einer Infektion, Herpes simplex
- Erektionsstörung, Vergrößerung der Brüste
- Schlafprobleme, Schläfrigkeit, Depression, Angstgefühl, abnorme Träume, Abnahme des sexuellen Verlangens

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Reaktion, die DRESS genannt wird [schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen (bestimmte weiße Blutkörperchen), Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann]
- Herzinfarkt, langsamer Herzschlag, Herzklopfen
- Sehstörungen
- Schüttelfrost, anomales Gefühl
- Gefühl von Verwirrtheit oder Desorientiertheit, Stimmungsveränderung, Unruhe
- Ohnmacht, epileptische Anfälle, Geschmacksveränderungen oder -verlust
- wunde Stellen im Mund, Erbrechen von Blut, entzündete Lippen, trockene Lippen, belegte Zunge
- laufende Nase
- Hautläsionen, trockene Haut
- steife Muskeln oder Gelenke, Gelenkschmerzen mit oder ohne Entzündung
- Veränderungen einiger Werte Ihres Blutbildes oder der klinischen Chemie. Dies kann durch Blut- und/ oder Urinuntersuchungen festgestellt werden. Ihr Arzt wird Ihnen die Befunde erklären. Beispiele hierfür sind: erhöhte Anzahl einiger weißer Blutkörperchen
- Darunavir-Kristalle in der Niere, die eine Nieren-Erkrankung auslösen.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die der selben Familie angehören wie PREZISTA. Dies sind:
- Muskelschmerzen bzw. Muskeldruckschmerz oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage

angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für PREZISTA sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREZISTA enthält
- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jede Tablette enthält 600 mg Darunavir als Ethanolat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat. Die Filmbeschichtung enthält Poly(vinylalkohol) - teilhydrolysiert, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Gelborange S (E110).

Wie PREZISTA aussieht und Inhalt der Packung
Filmbeschichtete, orangefarbene, ovale Tablette, mit Angabe TMC auf der einen Seite und 600MG auf der anderen Seite.
60 Tabletten in einer Plastikflasche.
PREZISTA gibt es auch als 75 mg, 150 mg, 400 mg und 800 mg Filmtabletten sowie 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

Hersteller
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

PREZISTA 800 mg Filmtabletten
Darunavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?
3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist PREZISTA und wofür wird es angewendet?

Was ist PREZISTA?
PREZISTA enthält den Wirkstoff Darunavir. PREZISTA ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der so genannten Proteasehemmer. Die Wirkung von PREZISTA beruht auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper. Dies stärkt Ihr Immunsystem und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen.

Wofür wird es angewendet?
Die PREZISTA 800 mg Tablette wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern (ab 3 Jahren und mit mindestens 40 kg Körpergewicht) angewendet, die mit HIV infiziert sind und
- die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel angewendet haben.
- bei bestimmten Patienten, die bereits antiretrovirale Arzneimittel angewendet haben (Ihr Arzt wird dies ermitteln).

PREZISTA muss in Kombination mit einer geringen Dosis von Cobicistat oder Ritonavir und anderen Anti-HIV-Arzneimitteln eingenommen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von PREZISTA beachten?

PREZISTA darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder Cobicistat oder Ritonavir sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

Informieren Sie Ihren Arzt über **alle** Arzneimittel, die Sie anwenden, einschließlich Arzneimittel, die Sie oral einnehmen, inhalieren, injizieren oder auf die Haut auftragen.

Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein
Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

Arzneimittel	Zweck des Arzneimittels
Avanafil	zur Behandlung von Erektionsstörungen
Astemizol oder *Terfenadin*	zur Behandlung allergischer Symptome
Triazolam und *oral (*über den Mund*) eingenommenes Midazolam*	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
Cisaprid	zur Behandlung einiger Magenerkrankungen
*Colchicin (*wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben*)*	zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber
Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder *Sertindol*	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
Mutterkornalkaloide wie z. B. *Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin*	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen
Lovastatin, Simvastatin oder Lomitapid	zur Senkung der Cholesterinwerte
Rifampicin	zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose
das Kombinationspräparat *Lopinavir/Ritonavir*	dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie PREZISTA
Elbasvir/Grazoprevir	zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
Alfuzosin	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
Sildenafil	zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge
Ticagrelor	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt
Naloxegol	zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird
Dapoxetin	zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses
Domperidon	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

Wenden Sie PREZISTA nicht mit Präparaten an, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie PREZISTA einnehmen.

PREZISTA ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die PREZISTA einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohend werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Bei Patienten, die PREZISTA zusammen mit Raltegravir (gegen eine HIV-Infektion) einnehmen, können Hautausschläge (meist leicht bis mittelgradig) häufiger auftreten als bei Patienten, die nur eines dieser Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Situation VOR und WÄHREND Ihrer Behandlung
Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber** einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie PREZISTA einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. PREZISTA kann den Zuckerspiegel im Blut erhöhen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z. B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Zusätzlich zu den Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um die notwendige Behandlung zu erhalten.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **Bluter** sind. PREZISTA kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie **allergisch** sind **gegen Sulfonamide** (die z. B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Beschwerden des Bewegungsapparates** bemerken. Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie einnehmen, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Die Dauer der kombinierten antiretroviralen Therapie, die Einnahme von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine schwere Immunsuppression, ein hoher Body-Mass-Index (Maßzahl zur Bestimmung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) u.a. können einige von vielen Risikofaktoren für die Entstehung dieser Krankheit sein. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteifigkeit, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

Ältere Patienten
PREZISTA ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie PREZISTA anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Kinder und Jugendliche
Die PREZISTA 800 mg Tablette soll nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die jünger als 3 Jahre sind oder weniger als 40 kg wiegen.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen mit** PREZISTA **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift **„Nehmen Sie PREZISTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“** aufgeführt.

In den meisten Fällen kann PREZISTA mit Anti-HIV-Arzneimitteln, die zu anderen Wirkstoffklassen gehören [z. B. NRTIs (Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), NNRTIs (Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptasehemmer), CCR5-Antagonisten und FIs (Fusionshemmer)], angewendet werden. PREZISTA in Kombination mit Cobicistat oder Ritonavir ist nicht mit allen PIs (Proteasehemmern) getestet worden und darf nicht zusammen mit anderen HIV-PIs eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere Anti-HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Die Wirkung von PREZISTA kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Präparate einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Phenobarbital, Phenytoin* (zur Vermeidung von Krampfanfällen)
- *Dexamethason* (Corticosteroid)
- *Efavirenz* (HIV-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Infektionen wie Tuberkulose)
- *Saquinavir* (HIV-Infektion).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von PREZISTA eventuell beeinflusst werden und Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:
- *Amlodipin, Diltiazem, Disopyramid, Carvedilol, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nifedipin, Nicardipin, Propafenon, Timolol, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Apixaban, Dabigatranetexilat, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. PREZISTA könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. PREZISTA kann das Risiko für erhöhte Kaliumspiegel durch Drospirenon erhöhen.
- *Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschädigungen könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Dämpfung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- *Corticosteroide wie Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon*. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Haut-, Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Diese Arzneimittel werden im Allgemeinen oral eingenommen, inhaliert, injiziert oder auf die Haut aufgetragen. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Everolimus, Irinotecan, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (zur Behandlung von Krebs)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Glecaprevir/Pibrentasvir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (gegen Schmerzen)
- *Fesoterodin, Solifenacin* (zur Behandlung von Harnblasenerkrankungen).

Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Blutuntersuchungen durchführen und die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von PREZISTA durch die Kombination beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *Dabigatranetexilat, Edoxaban, Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung)
- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Digoxin* (gegen bestimmte Herzerkrankungen)
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Itraconazol, Isavuconazol, Fluconazol, Posaconazol, Clotrimazol* (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Voriconazol sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Maraviroc* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Methadon* (zur Behandlung der Opiat-Abhängigkeit)
- *Carbamazepin, Clonazepam (*zur Vorbeugung von Krampfanfällen oder zur Behandlung von bestimmten Formen von Nervenschmerzen)
- *Colchicin* (zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber)
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Buspiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Midazolam, sofern dieses als Injektion angewendet wird, Zolpidem* (Beruhigungsmittel)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen)
- *Metformin* (zur Behandlung von Typ-2-Diabetes).

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker ***alle*** Arzneimittel mit, die Sie anwenden.

Einnahme von PREZISTA zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Siehe Abschnitt 3 „Wie ist PREZISTA einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere sollen PREZISTA mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere sollen PREZISTA nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Wegen möglicher Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Frauen nicht stillen, wenn sie PREZISTA einnehmen.

Bei Frauen mit HIV wird das Stillen nicht empfohlen, da eine HIV-Infektion über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden kann. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, sollten Sie dies so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt besprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder irgendwelche Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich nach der Einnahme von PREZISTA schwindlig oder benommen fühlen.

PREZISTA enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist PREZISTA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Auch wenn Sie sich besser fühlen, beenden Sie die Einnahme von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Nach dem Beginn der Therapie darf ohne Anweisung des Arztes die Dosis oder Darreichungsform nicht verändert oder die Therapie nicht abgebrochen werden.

Die 800 mg Tabletten von PREZISTA dürfen nur angewendet werden, um eine Dosierung von 800 mg einmal täglich zu erreichen.

Dosis für Erwachsene, die bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (Ihr Arzt wird dies ermitteln)
Die übliche Dosis von PREZISTA ist 800 mg (2 Tabletten, die 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) einmal täglich.
Sie müssen PREZISTA jeden Tag und immer zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir und mit einer Mahlzeit einnehmen. PREZISTA kann ohne Cobicistat oder Ritonavir und eine Mahlzeit nicht richtig wirken. Sie müssen eine Mahlzeit oder einen Snack innerhalb von 30 Minuten, bevor Sie PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einnehmen zu sich nehmen. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig. Auch wenn Sie sich besser fühlen, dürfen Sie nicht aufhören, PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einzunehmen, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Hinweise für Erwachsene
- Nehmen Sie eine 800 mg Tablette PREZISTA einmal täglich, jeden Tag, zur gleichen Zeit ein.
- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir ein.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein.
- Schlucken Sie die Tablette mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch.
- Nehmen Sie Ihre anderen HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir angewendet werden, wie von Ihrem Arzt verordnet ein.
- PREZISTA 100 Milligramm pro Milliliter Suspension zum Einnehmen wurde zur Anwendung bei Kindern entwickelt, kann aber in bestimmten Fällen auch bei Erwachsenen angewendet werden.

Dosis für Erwachsene, die bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben (Ihr Arzt wird dies ermitteln)
Die Dosis ist entweder:
- 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 150 mg Cobicistat oder 100 mg Ritonavir einmal täglich
  ODER
- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, und ab 12 Jahre mit Cobicistat, die mehr als 40 kg wiegen und bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies ermitteln)
- Die übliche Dosis beträgt 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat einmal täglich.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, und ab 12 Jahre mit Cobicistat, die mehr als 40 kg wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies ermitteln)
Die Dosis ist entweder:
- 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) zusammen mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat einmal täglich
  ODER
- 600 mg PREZISTA zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Besprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, welche Dosis für Sie die richtige ist.

Hinweise für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, und ab 12 Jahre mit Cobicistat, die mehr als 40 kg wiegen
- Nehmen Sie 800 mg PREZISTA (2 Tabletten, die je 400 mg PREZISTA enthalten oder 1 Tablette, die 800 mg PREZISTA enthält) einmal täglich, jeden Tag, zur gleichen Zeit ein.
- Nehmen Sie PREZISTA immer zusammen mit 100 mg Ritonavir oder 150 mg Cobicistat ein.
- Nehmen Sie PREZISTA zusammen mit einer Mahlzeit ein.
- Schlucken Sie die Tablette mit einem Getränk wie z. B. Wasser oder Milch.
- Nehmen Sie Ihre anderen HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit PREZISTA und Ritonavir oder Cobicistat angewendet werden, wie von Ihrem Arzt verordnet ein.

Öffnen des kindergesicherten Verschlusses

Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:
- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

Wenn Sie eine größere Menge von PREZISTA eingenommen haben, als Sie sollten
Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von PREZISTA vergessen haben
Wenn Sie dies **innerhalb von 12 Stunden** bemerken, müssen Sie die Tabletten sofort einnehmen. Nehmen Sie die Tabletten immer zusammen mit Cobicistat oder Ritonavir und einer Mahlzeit ein. Wenn Sie dies erst **nach 12 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie nach der Einnahme von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir erbrechen
Wenn Sie **innerhalb von 4 Stunden** nach der Einnahme des Arzneimittels erbrechen, sollten Sie so bald wie möglich eine weitere Dosis von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir mit einer Mahlzeit einnehmen. Erbrechen Sie **mehr als 4 Stunden nach** der Einnahme des Arzneimittels, brauchen Sie bis zum nächsten geplanten Zeitpunkt keine weitere Dosis von PREZISTA und Cobicistat oder Ritonavir einnehmen.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, **wenn Sie sich nicht sicher sind**, was Sie tun sollen, wenn Sie eine Dosis vergessen oder sich erbrochen haben.

Beenden Sie die Einnahme von PREZISTA nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.
Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit PREZISTA nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln
Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwerwiegend sein können. Bevor Sie die Therapie mit PREZISTA beginnen, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie an einer chronischen Hepatitis-B- oder -C-Infektion leiden, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen: Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen oder Schmerzen und Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Hautausschlag (häufiger bei gemeinsamer Anwendung mit Raltegravir), Juckreiz. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mittelgradig. Ein Hautausschlag kann auch ein Symptom eines seltenen schweren Krankheitszustandes sein. Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob PREZISTA abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen waren Diabetes (häufig) und Entzündung der Bauchspeicheldrüse (gelegentlich).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Durchfall.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Blähbauch, Verdauungsstörungen, Blähungen
- Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen in Händen oder Füßen, Kraftverlust, Einschlafschwierigkeiten.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Brustschmerzen, Veränderungen des EKGs, schneller Herzschlag
- verminderte oder anomale Hautempfindlichkeit, Ameisenlaufen, Aufmerksamkeitsschwierigkeiten, Gedächtnisverlust, Gleichgewichtsprobleme
- Atembeschwerden, Husten, Nasenbluten, Reizungen im Rachen
- Entzündung von Magen oder Mund, Sodbrennen, Würgereiz, trockener Mund, Bauchbeschwerden, Verstopfung, Aufstoßen
- Nierenversagen, Nierensteine, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, häufiger oder übermäßiger Harndrang, manchmal nachts
- Nesselsucht, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder der Augen), Ekzem, übermäßiges Schwitzen, Nachtschweiß, Haarausfall, Akne, schuppige Haut, Nagelverfärbung
- Muskelschmerz, Muskelkrämpfe oder -schwäche, Schmerz in den Extremitäten, Osteoporose
- Verminderung der Schilddrüsenfunktion. Dies kann durch eine Blutuntersuchung festgestellt werden.
- Bluthochdruck, Erröten
- rote oder trockene Augen

- Fieber, Schwellung der unteren Gliedmaßen durch Flüssigkeitsansammlung, Unpässlichkeit, Gereiztheit, Schmerz
- Anzeichen wie bei einer Infektion, Herpes simplex
- Erektionsstörung, Vergrößerung der Brüste
- Schlafprobleme, Schläfrigkeit, Depression, Angstgefühl, abnorme Träume, Abnahme des sexuellen Verlangens

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- eine Reaktion, die DRESS genannt wird [schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen (bestimmte weiße Blutkörperchen), Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann]
- Herzinfarkt, langsamer Herzschlag, Herzklopfen
- Sehstörungen
- Schüttelfrost, anomales Gefühl
- Gefühl von Verwirrtheit oder Desorientiertheit, Stimmungsveränderung, Unruhe
- Ohnmacht, epileptische Anfälle, Geschmacksveränderungen oder -verlust
- wunde Stellen im Mund, Erbrechen von Blut, entzündete Lippen, trockene Lippen, belegte Zunge
- laufende Nase
- Hautläsionen, trockene Haut
- steife Muskeln oder Gelenke, Gelenkschmerzen mit oder ohne Entzündung
- Veränderungen einiger Werte Ihres Blutbildes oder der klinischen Chemie. Dies kann durch Blut- und/ oder Urinuntersuchungen festgestellt werden. Ihr Arzt wird Ihnen die Befunde erklären. Beispiele hierfür sind: erhöhte Anzahl einiger weißer Blutkörperchen
- Darunavir-Kristalle in der Niere, die eine Nieren-Erkrankung auslösen.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die der selben Familie angehören wie PREZISTA. Dies sind:
- Muskelschmerzen bzw. Muskeldruckschmerz oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist PREZISTA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für PREZISTA sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was PREZISTA enthält
- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jede Tablette enthält 800 mg Darunavir als Ethanolat.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon, Magnesiumstearat, Hypromellose. Die Filmbeschichtung enthält Poly(vinylalkohol) - teilhydrolysiert, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-oxid (E172).

Wie PREZISTA aussieht und Inhalt der Packung
Filmbeschichtete, dunkelrote, ovale Tablette, mit Angabe T auf der einen Seite und 800 auf der anderen Seite.
30 Tabletten in einer Plastikflasche. Die PREZISTA 800 mg Tabletten sind in Packungen mit einer Flasche oder drei Flaschen pro Karton erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

PREZISTA gibt es auch als 75 mg, 150 mg, 400 mg und 600 mg Filmtabletten sowie 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Pharmazeutischer Unternehmer
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien

Hersteller
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

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