

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten
Darunavir Krka 800 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 400 mg Darunavir.

Darunavir Krka 800 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten:

Gelbbraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung S1. Tablettenmaße: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg Filmtabletten:

Braunrote, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung S3. Tablettenmaße: 20 x 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Darunavir Krka 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 Darunavir bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist. Nach Beginn der Therapie mit Darunavir 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 als pharmakokinetischer Verstärker verwendet wird. Daher können für Darunavir unterschiedliche Kontraindikationen und Empfehlungen zur Begleitmedikation vorliegen, je nachdem, ob der Wirkstoff mit Ritonavir geboostert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Dosierung

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

Dieses Arzneimittel ist nur als Filmtabletten verfügbar und es ist daher nicht geeignet für Patienten, die keine ganzen Tabletten schlucken können, z. B. junge Kinder. Für die Anwendung bei diesen Patienten sollte geprüft werden, ob geeignetere Darreichungsformen mit Darunavir zur Verfügung stehen.

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) erwachsene Patienten

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

Darunavir Krka 400 mg und 800 mg Tabletten können 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 $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l (siehe Abschnitt 4.1) kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen angewendet werden. Darunavir Krka 400 mg und 800 mg Tabletten können angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen.
- Für jeden anderen ART-vorbehandelten Patienten oder wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, beträgt die empfohlene Dosierung 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit Essen (siehe Fachinformation von Darunavir Krka 600 mg Tabletten).

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

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

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

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

Die empfohlene Dosierung ist wie folgt:

- Für ART-vorbehandelte Patienten ohne DRV-RAMs* und mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l (siehe Abschnitt 4.1) kann eine Dosierung von 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich zusammen mit dem Essen angewendet werden. Darunavir Krka 400 mg und 800 mg Tabletten können 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, wird die empfohlene Dosierung in der Fachinformation von Darunavir Krka 600 mg Tabletten beschrieben.

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

Hinweis bei ausgelassenen Dosen

Falls eine einmal täglich eingenommene Dosis Darunavir und/oder Ritonavir vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von Darunavir und Ritonavir zusammen mit dem Essen so bald wie möglich einzunehmen. Wenn dies später als 12 Stunden nach

dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, darf die vergessene Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wieder aufnehmen.

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Darunavir Krka 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).

Zu weiteren Dosierungsempfehlungen für Kinder siehe Fachinformation von Darunavir Krka 600 mg Tabletten.

Schwangerschaft und postpartale Phase

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

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

Art der Anwendung

Die Patienten sollten angewiesen werden, Darunavir 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).
- Die starken CYP3A-Induktoren 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)
- Dabigatran, Ticagrelor (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Darunavir ist stets oral zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Vor Aufnahme einer Therapie mit Darunavir ist daher entweder die Fachinformation von Cobicistat oder die von Ritonavir zu beachten.

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

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

ART-vorbehandelte Patienten – einmal tägliche Dosierung

Bei ART-vorbehandelten Patienten sollte Darunavir Krka 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 $< 100 \times 10^6$ 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

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

Schwangerschaft

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

Ältere Patienten

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

Schwere Hautreaktionen

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

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

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

Hepatotoxizität

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

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit Darunavir in Kombination mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden.

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

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

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Darunavir bei Patienten mit einer zugrunde liegenden schweren Lebererkrankung liegen keine Daten vor, und deshalb ist Darunavir bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Aufgrund eines Anstiegs von ungebundenem Darunavir in der Plasmakonzentration, sollte Darunavir bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind 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). Bei dialysepflichtigen Patienten wurde Cobicistat nicht untersucht, daher kann für die Anwendung von Darunavir/Cobicistat keine Empfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Bluter

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit PIs behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatome der Haut und Blutungen in den Gelenken (Hämarthrose), berichtet. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich der Faktor VIII verabreicht. In mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit 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 Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-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, die zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) an einer schwerwiegenden Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet. Relevante Beispiele sind

Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir eine Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster beobachtet.

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

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

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

Pharmakokinetischer Verstärker und Begleitmedikation

Darunavir besitzt unterschiedliche Interaktionsprofile, abhängig davon, ob der 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 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 mit Ritonavir als pharmakokinetischen Verstärker Dosierungen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln titriert oder eingestellt wurden. In diesen Fällen kann eine Dosisreduktion des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels notwendig sein.

Efavirenz in Kombination mit geboostertem Darunavir kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit Darunavir kombiniert werden muss, sollte eine Dosierung von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden. Siehe Fachinformation von Darunavir Krka 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).

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 Abschnitt 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-Glycoproteine, 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 und 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 Darunavir zusammen mit niedrig

dosiertem Ritonavir oder Cobicistat identisch sind, wird der Ausdruck „geboostertes/geboostertem Darunavir“ verwendet.

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

| WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN | | |
|--|---|---|
| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
| HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL | | |
| <i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i> | | |
| 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 Darunavir und Dolutegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| Raltegravir | Einige klinische Studien deuten darauf hin, dass Raltegravir eine mäßige Verringerung der Darunavir-Plasmakonzentrationen hervorrufen kann. | Derzeit scheint der Effekt von Raltegravir auf die Darunavir-Plasmakonzentrationen klinisch nicht relevant zu sein. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| <i>Nukleo(s)tische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)</i> | | |
| 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 Darunavir 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 Darunavir mit Essen eingenommen werden. |
| Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil mit geboostertem Darunavir kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen. Darunavir zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur |

| | | |
|--|---|---|
| | | Dosiseinstellung von Tenofovir-disoproxil herangezogen wird. |
| Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid | Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑ | Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir. |
| 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 Darunavir zu erwarten. | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich. Darunavir zusammen mit Cobicistat vermindert die Kreatinin-Clearance. Siehe Abschnitt 4.4, wenn die Kreatinin-Clearance zur Dosiseinstellung von Emtricitabin oder Lamivudin herangezogen wird. |
| <i>Nicht-Nukleo(s)tidische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)</i> | | |
| 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 Darunavir 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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C _{min} führen. Wenn Efavirenz mit Darunavir/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir 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} ↔ | Darunavir kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir 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 Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich. Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir 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 Darunavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| <i>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir[†]</i> | | |
| 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 Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich. Darunavir zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5). |
| 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 | Bei kombinierter Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt. Darunavir zusammen mit Cobicistat soll nicht in Kombination mit einer anderen antiretroviralen Substanz angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung durch die gleichzeitige Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor benötigt (siehe Abschnitt 4.5). |

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

| | | |
|--|--|--|
| | werden. | Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig. |
| ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA | | |
| Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit geboostertem Darunavir ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepidil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit geboostertem Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir /Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition) | Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit geboostertem Darunavir ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. |
| ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER | | |
| Apixaban Edoxaban Rivaroxaban | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Antikoagulanzen kann die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und diesen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen. |

| | | |
|--|--|---|
| Dabigatran Ticagrelor | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit geboostertem Darunavir kann zu einer erheblichen Erhöhung der Exposition von Dabigatran oder Ticagrelor führen. | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Dabigatran oder Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Clopidogrel | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindern, was zu einer Abnahme der gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann. | Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen. Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel). |
| Warfarin | Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir beeinflusst werden. | Im Falle einer Kombination von Warfarin mit geboostertem Darunavir 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) | Darunavir mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden. Die Anwendung dieser Arzneimittel mit Darunavir/Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| 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 Darunavir/Ritonavir wird keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn die Notwendigkeit besteht, Darunavir/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 |

| | | |
|---|---|---|
| | | <p>Anwesenheit von Darunavir/Ritonavir um 25% bis 50% zu reduzieren.</p> <p>Die Anwendung von Carbamazepin und Darunavir zusammen mit Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> |
| Clonazepam | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Clonazepam kann die Konzentrationen von Clonazepam erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam mit geboostertem Darunavir wird eine klinische Überwachung empfohlen. |
| ANTIDEPRESSIVA | | |
| <p><u>Paroxetin</u> 20 mg einmal täglich</p> <p>Sertralin 50 mg einmal täglich</p> <p>Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon</p> | <p>Paroxetin AUC ↓ 39% Paroxetin C_{min} ↓ 37% Paroxetin C_{max} ↓ 36% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔</p> <p>Sertralin AUC ↓ 49% Sertralin C_{min} ↓ 49% Sertralin C_{max} ↓ 44% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↓ 6% #Darunavir C_{max} ↔</p> <p>Im Gegensatz zu den Daten mit Darunavir/Ritonavir kann Darunavir/Cobicistat die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Antidepressiva kann die Plasmakonzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)</p> | <p>Die empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem Darunavir ist eine Dosisanpassung des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit geboostertem Darunavir beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem Darunavir wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.</p> |

| ANTIEMETIKA | | |
|--|---|--|
| <u>Domperidon</u> | Nicht untersucht. | Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert. |
| ANTIDIABETIKA | | |
| Metformin | Nicht untersucht. Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Darunavir zusammen mit Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition) | Es wird eine sorgfältige Patientenüberwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die Darunavir zusammen mit Cobicistat anwenden, empfohlen. (nicht zutreffend für Darunavir zusammen mit Ritonavir) |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Voriconazol | Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme) Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein. (Inhibition der CYP450-Enzyme) | Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit geboostertem Darunavir angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol. |
| Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol | Nicht untersucht. Geboostertes Darunavir kann die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöhen und Posaconazol, Isavuconazol, Itraconazol oder Fluconazol können die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition) | Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen. Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen. |
| Clotrimazol | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger systemischer Anwendung von Clotrimazol und geboostertem Darunavir können sich die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Clotrimazol erhöhen. Darunavir AUC _{24h} ↑ 33% (basierend auf dem populationspharmakokinetischen Modell) | |
| GICHTTHERAPEUTIKA | | |
| Colchicin | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und geboostertem | Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder |

| | | |
|--|---|--|
| | Darunavir kann die Exposition von Colchicin ansteigen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition) | eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit geboostertem Darunavir notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin zusammen mit geboostertem Darunavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). |
| 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 Darunavir und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden. |
| 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 Darunavir wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und geboostertem Darunavir 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 (Ausgangssarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit) Die Interaktionsstudie zeigte | Eine Reduktion der Rifabutindosis um 75% der normalen Dosis von 300 mg/Tag (d.h. Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag) und ein verstärktes Monitoring hinsichtlich Rifabutin-bedingter Nebenwirkungen ist bei Patienten, die eine Kombination mit Darunavir zusammen mit Ritonavir erhalten, angezeigt. Im Falle von Sicherheitsbedenken, sollte eine |

| | | |
|---|---|--|
| | <p>eine vergleichbare systemische Rifabutin-Verfügbarkeit bei einer Behandlung mit 300 mg einmal täglich allein und mit 150 mg einmal jeden zweiten Tag in Kombination mit Darunavir /Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich), bei einem ca. 10-fachen Anstieg der Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten 25-<i>O</i>-Desacetylriofabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktion von Rifabutin (Ausgangsstoff + 25-<i>O</i>-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.</p> <p>(Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.) Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin (150 mg einmal jeden zweiten Tag) wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet.</p> | <p>weitere Verlängerung des Dosierungsintervalls von Rifabutin und/oder eine Überwachung der Rifabutin-Spiegel in Betracht gezogen werden.</p> <p>Offizielle Empfehlungen bezüglich einer angemessenen Behandlung von Tuberkulose bei HIV infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden.</p> <p>Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von Darunavir/Ritonavir.</p> <p>Diese Dosisreduktion um 75% ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit Cobicistat und Rifabutin wird nicht empfohlen</p> |
| ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL | | |
| <p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin</p> <p>Everolimus Irinotecan</p> | <p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p> | <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt.</p> <p>Die Kombination von geboostertem Darunavir mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen.</p> |
| ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA | | |
| <p>Quetiapin</p> | <p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieses Antipsychotikums erhöht.</p> | <p>Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | (CYP3A-Inhibition) | Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3). |
| Perphenazin Risperidon Thioridazin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein. |
| Lurasidon Pimozid Sertindol | | Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| BETABLOCKER | | |
| Carvedilol Metoprolol Timolol | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden. |
| CALCIUMKANALBLOCKER | | |
| Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil | Nicht untersucht. Bei Anwendung von geboostertem Darunavir ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und geboostertem Darunavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen. |
| 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 | Die gleichzeitige Gabe von geboostertem Darunavir und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adreneraler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>angewendetem Fluticason erhalten hatten. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.</p> <p>Andere Corticosteroide: Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit geboostertem Darunavir verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.</p> | Erwägung gezogen werden. |
| Dexamethason (systemisch) | Nicht untersucht. Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Darunavir verringern. (CYP3A-Induktion) | Systemisches Dexamethason sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir mit Vorsicht angewendet werden. |
| ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN | | |
| Bosentan | <p>Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und geboostertem Darunavir können die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht sein.</p> <p>Es wird erwartet, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder seiner pharmakokinetischen Verstärker vermindert. (CYP3A-Induktion)</p> | <p>Die Verträglichkeit von Bosentan sollte bei Patienten überwacht werden, die gleichzeitig Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen.</p> |
| DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL | | |
| <i>NS3-4A-Proteaseinhibitoren</i> | | |
| Elbasvir/Grazoprevir | Geboostertes Darunavir kann die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Glecaprevir/Pibrentasvir | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen. |
| PFLANZLICHE PRODUKTE | | |
| Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir oder seinen pharmakokinetischen | Geboostertes Darunavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist |

| | | |
|---|---|--|
| | Verstärkern vermindert. (CYP450-Induktion) | 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 Darunavir deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| 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 _{min} ↑ 319% ^Ω Atorvastatin C _{max} ND ^Ω ^Ω mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg | Soll Atorvastatin gleichzeitig mit geboostertem Darunavir angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden. |
| Pravastatin 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 Darunavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren. |
| Rosuvastatin 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 Darunavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren. |
| ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL | | |
| Lomitapid | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |

| | | |
|--|--|--|
| | erhöht. (CYP3A-Inhibition) | |
| H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN | | |
| Ranitidin 150 mg zweimal täglich | #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔ | Geboostertes Darunavir kann gleichzeitig mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus | Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir. (CYP3A-Inhibition) | Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und geboostertem Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir/Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen (siehe Fachinformation von Cobicistat). | Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit geboostertem Darunavir begonnen wird. Dennoch kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum eine Anpassung der Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen. |
| Buprenorphin/Naloxon 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 Darunavir dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen. |
| Fentanyl | Basierend auf theoretischen | Bei der Anwendung von Darunavir |

| | | |
|---|---|---|
| Oxycodon Tramadol | Überlegungen kann geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) | und niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen. |
| ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA | | |
| Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg einmal täglich) | Drospirenon AUC ↑ 58% ^ε Drospirenon C _{min} ND ^ε Drospirenon C _{max} ↑ 15% ^ε Ethinylestradiol AUC ↓ 30% ^ε Ethinylestradiol C _{min} ND ^ε Ethinylestradiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε mit Darunavir/Cobicistat | Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit einem Drospirenonhaltigen 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 Ethinylestradiol 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 Darunavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Östrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden. |
| OPIOIDANTAGONIST | | |
| Naloxegol | Nicht untersucht. | Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert. |
| 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 Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir. | Die Kombination von Avanafil und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung anderer PDE-5-Hemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und geboostertem Darunavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und geboostertem Darunavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std. |
| Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und | Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit geboostertem Darunavir wurde nicht ermittelt. Es |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen. (CYP3A-Inhibition)</p> | <p>gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gemeinsame Anwendung von geboostertem Darunavir und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen.</p> |
| PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN | | |
| <p>Omeprazol 20 mg einmal täglich</p> | <p>#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔</p> | <p>Geboostertes Darunavir kann gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.</p> |
| SEDATIVA/HYPNOTIKA | | |
| <p>Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem</p> | <p>Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit geboostertem Darunavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit geboostertem Darunavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.</p> | <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden.</p> <p>Wenn geboostertes Darunavir zusammen mit parenteral verabreichtem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam oder oral eingenommenem Midazolam und geboostertem Darunavir ist</p> |
| <p>Midazolam (oral) Triazolam</p> | | |

| | | |
|---|-------------------|--|
| | | kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION | | |
| Dapoxetin | Nicht untersucht. | Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit geboostertem Darunavir 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 Darunavir mit 100 mg Ritonavir und anderen HIV-PIs (z.B. Fosamprenavir 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 Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darunavir in die Muttermilch übertritt. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übertritt und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu toxischen Reaktionen führt. Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, während einer Behandlung mit Darunavir Krka unter keinen Umständen zu stillen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In der 96-Wochen-Analyse war das Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naïven Studienteilnehmern ähnlich dem von Darunavir/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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde identifiziert.

Während der klinischen Phase-III-Studie GS-US-216-130 mit Darunavir/Cobicistat (N = 313 ART-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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

| MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie | Nebenwirkung |
|--|--------------|
|--|--------------|

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

| | |
|---|--|
| | Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund |
| Selten | Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | |
| Häufig | Alaninaminotransferase erhöht |
| Gelegentlich | Hepatitis*, zytolytische Hepatitis*, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> | |
| Häufig | Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag), Pruritus |
| Gelegentlich | Angioödem, generalisierter Hautausschlag, allergische Dermatitis, Urtikaria, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Alopezie, Akne, trockene Haut, Nagelpigmentierung |
| Selten | DRESS*, Stevens-Johnson-Syndrom*, Erythema multiforme, Dermatitis, seborrhoische Dermatitis, Hautläsionen, Xerodermie |
| Nicht bekannt | Toxisch epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematische Pustulose* |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> | |
| Gelegentlich | Myalgie, Osteonekrose*, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut |
| Selten | muskuloskelettale Steifigkeit, Arthritis, Gelenksteifigkeit |
| <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> | |
| Gelegentlich | akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, Proteinurie, Bilirubinurie, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie |
| Selten | verminderte renale Kreatinin-Clearance |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i> | |
| Gelegentlich | erektile Dysfunktion, Gynäkomastie* |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | |
| Häufig | Asthenie, Ermüdung (Fatigue) |
| Gelegentlich | Pyrexie, Thoraxschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz |
| Selten | Schüttelfrost, anomales Gefühl, Xerosis |

Beobachtete Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat bei Erwachsenen

| | |
|--|--|
| MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie | Nebenwirkung |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | |
| Häufig | (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit |
| Gelegentlich | Immunrekonstitutionssyndrom |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | |
| Häufig | Anorexie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, |

| | |
|---|---|
| | Hyperlipidämie |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | |
| Häufig | anomale Träume |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | |
| Sehr häufig | Diarrhö, Übelkeit |
| Häufig | Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht |
| Gelegentlich | Akute Pankreatitis |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | |
| Häufig | Leberenzyme erhöht |
| Gelegentlich | Hepatitis*, zytolytische Hepatitis* |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> | |
| Sehr häufig | Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, juckender, generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis) |
| Häufig | Angioödem, Pruritus, Urtikaria |
| Selten | DRESS*, Stevens-Johnson-Syndrom* |
| Nicht bekannt | Toxisch epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematische Pustulose* |
| <i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> | |
| Häufig | Myalgie |
| Gelegentlich | Osteonekrose* |
| <i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i> | |
| Gelegentlich | Gynäkomastie* |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | |
| Häufig | Ermüdung (Fatigue) |
| Gelegentlich | Asthenie |
| <i>Untersuchungen</i> | |
| 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.

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 Cobicistat 150 mg einmal täglich und anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht hat, brachen 2,2% der Patienten die Behandlung wegen Hautausschlag ab.

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

trat jedoch mit ähnlicher Häufigkeit auf. Die Expositions-adjustierten Raten für das Auftreten von Hautausschlag (jeglicher Kausalität) lagen bei 10,9; 4,2 bzw. 3,8 pro 100 Patientenjahren (PYR), und von arzneimittelbedingtem Hautausschlag bei 2,4; 1,1 bzw. 2,3 pro 100 PYR. Diese in klinischen Studien beobachteten Hautausschläge waren vom Schweregrad leicht bis mäßig und führten nicht zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt 4.4).

Metabolische Parameter

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

Muskuloskeletale Störungen

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

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

Immunrekonstitutionssyndrom

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

Blutungen bei Hämophilie-Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

- 80 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die Darunavir Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 21 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg (16 Teilnehmer von 15 kg bis < 20 kg), die Darunavir Suspension 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 Darunavir Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

Sonstige spezielle Patientengruppen

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease (KD-Wert von $4,5 \times 10^{-12}$ 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 μ M bis > 100 μ M für eine 50-prozentige Zelltoxizität.

Resistenz

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

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

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

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

Die niedrigste Resistenzrate der HI-Viren wird bei ART-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 | |
|--|--|--|---|---|------|
| | Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N=343 | Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N=294 | Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N=296 | Darunavir/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. 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 eines anderen pharmakokinetischen Verstärkers als Ritonavir auf Darunavir wurde in einer Phase-I-Studie an gesunden Studienteilnehmern untersucht, die 800 mg Darunavir mit 100 mg Ritonavir oder einem manderen pharmakokinetischen Verstärker einmal täglich erhielten. Die pharmakokinetischen Parameter im Steady-State von Darunavir waren für Ritonavir-geboostertes Darunavir vergleichbar.

Erwachsene Patienten

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

Der Nachweis der Wirksamkeit von Darunavir/Ritovair 800/100 mg einmal täglich basiert auf den Analysen der 192-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie *ARTEMIS* bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, in der Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag (als zweimal tägliches Regime oder als einmal tägliches Regime gegeben) verglichen wurde. In beiden Armen wurde zusätzlich eine feste Kombination aus Tenofoviridisoproxilfumarat 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 | | |
| <i>Behandlungserfolg</i> | Darunavir/ Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N=343 | Lopinavir/ Ritonavir 800/200 mg pro Tag N=346 | Behandlungs- unterschied (95% Konfi- denzintervall der Differenz) | Darunavir/ 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($\times 10^6/l$) ^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 Darunavir/Ritonavir-Behandlung bezüglich des virologischen Ansprechens, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, "Intent-To-Treat"- (ITT) und "On Protocol"-(OP), nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der Daten aus der 96-Wochen-Behandlung der ARTEMIS-Studie bestätigt. Diese Ergebnisse wurden in der ARTEMIS-Studie über 192 Wochen der Behandlung aufrechterhalten.

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

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

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

| ODIN | | | |
|---|--|--|---|
| Behandlungserfolg | Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N=294 | Darunavir/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 ≥ 100.000 | 77,6% (198/255) 35,9% (14/39) | 73,2% (194/265) 51,6% (16/31) | 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7) |
| Baseline CD4+-Zellzahl ($\times 10^6/l$) ≥ 100 < 100 | 75,1% (184/245) 57,1% (28/49) | 72,5% (187/258) 60,5% (23/38) | 2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8) |
| HIV-1-Stamm Typ B Typ AE Typ C Andere ^c | 70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29) | 64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30) | (6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3) |
| CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung | 108 | 112 | -5 ^d (-25; 16) |

| | | | |
|---|--|--|--|
| gegenüber Baseline (x 10 ⁶ /l) ^c | | | |
|---|--|--|--|

^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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%).

Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich sollte bei ART-vorbehandelten Patienten mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs) oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder einer CD4+-Zellzahl von < 100 x 10⁶ Zellen/l nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es stehen für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir bei 12 ART-naïven HIV-1-nfzierten pädiatrischen Patienten von 12 bis unter 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht evaluiert wurde. Diese Patienten erhielten Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen. Das virologische Ansprechen wurde als eine Abnahme der Plasma HIV-1-RNA-Viruslast von mindestens 1,0 log₁₀ versus Baseline definiert.

| DIONE | |
|---|-----------------------------|
| <i>Behandlungserfolg in Woche 48</i> | Darunavir/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.

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

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 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 Darunavir-Tabletten zusammen mit Cobicistat oder Ritonavir und mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die Darunavir-Verfügbarkeit.

Verteilung

Darunavir wird zu ca. 95% an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das α_1 -saure Glykoprotein im Plasma.

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

Biotransformation

In-vitro-Versuche mit Mikrosomen der menschlichen Leber (human liver microsomes, HLMs) deuten auf eine primär oxidative Metabolisierung von Darunavir hin. Darunavir wird in hohem Maße über das CYP-System der Leber metabolisiert, und zwar fast ausschließlich durch das Isozym CYP3A4. Eine an gesunden Freiwilligen durchgeführte Studie mit ^{14}C -Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir 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 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 Darunavir/Ritonavir zu einer systemischen Verfügbarkeit von Darunavir führte, die vergleichbar der bei Erwachsenen war, die Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

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

Ältere Patienten

Eine populationsspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Darunavir in dem Altersbereich (18 bis 75 Jahre), der bei HIV-Patienten untersucht wurde (n=12, Alter ≥ 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 Darunavir zusammen mit Ritonavir (600/100 mg) 2x täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n=8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n=8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren.

Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte Darunavir mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft und postpartale Phase

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

| 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 |

^an=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/ pharmakokinetischer Verstärker an Ratten und Hunden durchgeführt. Die Dosierungen in diesen Studien führten zu ähnlichen Expositionen wie die in der humantherapeutischen Anwendung.

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

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

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie waren die Anzahl der Corpora lutea und Implantationen bei maternaler Toxizität vermindert. Ansonsten ergaben sich keine Auswirkungen auf Paarungsverhalten und Fertilität bei Darunavir-Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag und Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs (AUC -0,5-fach) bei der klinisch empfohlenen Dosierung. Bis zu den selben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in 206

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A

HyproloseHochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) – *nur in 400 mg Filmtabletten*
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Zur Lagerung des Arzneimittels nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

400 mg Filmtabletten:

Flasche (PP) mit kindersicherem PP Originalitätsverschluss und einem Trocknungsmittel:

- 30 Tabletten: 1 Flasche mit 30 Filmtabletten
- 60 Tabletten: 2 Flaschen mit 30 Filmtabletten
- 90 Tabletten: 3 Flaschen mit 30 Filmtabletten
- 180 Tabletten: 6 Flaschen mit 30 Filmtabletten

800 mg Filmtabletten:

Flasche (PP) mit kindersicherem PP Originalitätsverschluss und einem Trocknungsmittel:

- 30 Tabletten: 1 Flasche mit 30 Filmtabletten
- 90 Tabletten: 3 Flaschen mit 30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

400 mg Filmtabletten:

30 Filmtabletten: EU/1/17/1249/001
60 Filmtabletten: EU/1/17/1298/002
90 Filmtabletten: EU/1/17/1249/003
180 Filmtabletten: EU/1/17/1249/004

800 mg Filmtabletten:

30 Filmtabletten: EU/1/17/1249/009
90 Filmtabletten: EU/1/17/1249/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

MM.JJJJ

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 600 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 600 mg Darunavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Orangebraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung S2. Tablettenmaße: 19,5 x 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Darunavir Krka 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 Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir sollten die Patienten angewiesen werden, nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt die Dosierung oder die Darreichungsform zu ändern oder die Therapie abzubrechen.

Dosierung

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

Darunavir Krka 600 mg Filmtabletten dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden. Diese Stärke ist für Dosierungen unter 600 mg nicht geeignet. Es ist mit diesem Arzneimittel nicht möglich, alle

Dosierungen für Kinder und Jugendliche abzudecken. Hierfür sollte die Verfügbarkeit anderer Tablettenstärken und Formulierungen von Darunavir überprüft werden.

ART-vorbehandelte erwachsene Patienten

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

Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naïve) erwachsene Patienten

Dosierungsempfehlungen für ART-naïve Patienten siehe Fachinformation von Darunavir Krka 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 Darunavir und Ritonavir für pädiatrische Patienten ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

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

^a mit Ritonavir-Lösung zum Einnehmen: 80 mg/ml

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

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

Es kann ein einmal tägliches Dosierungsschema von Darunavir 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 10⁶ Zellen/l besitzen.

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

Die empfohlene Dosis von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir für pädiatrische Patienten basiert auf dem Körpergewicht und sollte die empfohlene Erwachsenendosis (600/100 mg zweimal täglich oder 800/100 mg einmal täglich) nicht überschreiten.

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

^a mit 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 Darunavir/Ritonavir für pädiatrische Patienten empfohlen, die noch nicht mit Proteaseinhibitoren vorbehandelt sind; das zweimal tägliche Dosierungsschema wird für bereits mit Proteaseinhibitoren vorbehandelte Patienten empfohlen.

Hinweis bei ausgelassenen Dosen

Für den Fall, dass eine Dosis Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir mit Ritonavir einzunehmen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

Darunavir/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). Darunavir/Ritonavir soll aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht bei Kindern unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Die gewichtsbasierten Dosisregime von Darunavir 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. Darunavir/Ritonavir soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt (siehe Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Patienten sollten angewiesen werden, Darunavir 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 Rifampicin und Darunavir 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 Darunavir 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)
- Dabigatran, Ticagrelor (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

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

Darunavir 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 Darunavir ist daher die Fachinformation von Ritonavir zu beachten.

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

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

ART-vorbehandelte Patienten – einmal tägliche Dosierung

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

Kinder und Jugendliche

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

Schwangerschaft

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

Ältere Patienten

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

Schwere Hautreaktionen

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

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

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

Hepatotoxizität

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

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit Darunavir/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 Darunavir/Ritonavir Behandlung.

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

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind 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 (Hämarthrose), 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 Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-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, die zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) an einer schwerwiegenden Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet. Relevante Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir eine Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster beobachtet.

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

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

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

Efavirenz in Kombination mit geboostertem Darunavir einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C_{min} führen. Wenn Efavirenz mit Darunavir kombiniert werden muss, sollte eine Dosierung von Darunavir 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).

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).

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 Ritonavir 100 mg zweimal täglich. Deshalb darf Darunavir nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem 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 dosiertem 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 von 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 und 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 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).

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 Darunavir 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 | | |
|--|---|--|
| Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittels (%) | Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Verabreichung |
| HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL | | |
| <i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i> | | |
| Dolutegravir | Dolutegravir AUC ↓ 22% Dolutegravir C _{24h} ↓ 38% Dolutegravir C _{max} ↓ 11% Darunavir ↔* * Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Dolutegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| Raltegravir | Einige klinische Studien deuten darauf hin, dass Raltegravir eine mäßige Verringerung der Darunavir-Plasmakonzentrationen hervorrufen kann. | Derzeit scheint der Effekt von Raltegravir auf die Darunavir-Plasmakonzentrationen klinisch nicht relevant zu sein. Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| <i>Nukleo(s)tidische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)</i> | | |
| Didanosin 400 mg einmal täglich | Didanosin AUC ↓ 9% Didanosin C _{min} ND Didanosin C _{max} ↓ 16% Darunavir AUC ↔ Darunavir C _{min} ↔ Darunavir C _{max} ↔ | Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Didanosin ist ohne Dosisanpassung möglich. Didanosin ist auf leeren Magen einzunehmen, demnach sollte es 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von Darunavir/Ritonavir mit Essen eingenommen werden. |
| Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil mit Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden Nierenerkrankungen oder systemischen Erkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen. |
| Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid | Tenofovirafenamid ↔ Tenofovir ↑ | Die empfohlene Dosis Emtricitabin/Tenofovirafenamid beträgt 200/10 mg einmal täglich, wenn Darunavir 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 Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir zu erwarten. | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| <i>Nicht-Nukleo(s)tidische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)</i> | | |
| 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 Darunavir 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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich kann zu einer suboptimalen Darunavir C _{min} führen. Wenn Efavirenz mit Darunavir/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte Darunavir/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} ↔ | Darunavir kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin 200 mg zweimal täglich ohne Dosis-Anpassung angewendet werden. |
| Nevirapin 200 mg zweimal täglich | Nevirapin AUC ↑ 27% Nevirapin C _{min} ↑ 47% Nevirapin C _{max} ↑ 18% #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| Rilpivirin 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 Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich. |
| <i>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir[†]</i> | | |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Atazanavir 300 mg einmal täglich</p> | <p>Atazanavir AUC ↔ Atazanavir C_{min} ↑ 52% Atazanavir C_{max} ↓ 11% #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{min} ↔ #Darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: Vergleich von Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich mit Atazanavir 300 mg einmal täglich in Kombination mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich. Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.</p> | <p>Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.</p> |
| <p>Indinavir 800 mg zweimal täglich</p> | <p>Indinavir AUC ↑ 23% Indinavir C_{min} ↑ 125% Indinavir C_{max} ↔ #Darunavir AUC ↑ 24% #Darunavir C_{min} ↑ 44% #Darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Indinavir 800 mg zweimal täglich.</p> | <p>Bei kombinierter Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist bei Unverträglichkeit gegebenenfalls eine Dosisanpassung von Indinavir von 800 mg zweimal täglich auf 600 mg zweimal täglich gerechtfertigt.</p> |
| <p>Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich</p> | <p>#Darunavir AUC ↓ 26% #Darunavir C_{min} ↓ 42% #Darunavir C_{max} ↓ 17% Saquinavir AUC ↓ 6% Saquinavir C_{min} ↓ 18% Saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>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</p> | <p>Eine kombinierte Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | Darunavir/Ritonavir 400/100 mg in Kombination mit Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich. | |
| HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) - mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir[‡] | | |
| Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich | Lopinavir AUC ↑ 9% Lopinavir C _{min} ↑ 23% Lopinavir C _{max} ↓ 2% Darunavir AUC ↓ 38% [‡] Darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] Darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] Lopinavir AUC ↔ | Aufgrund der Abnahme der Darunavir-Verfügbarkeit (AUC) um 40% wurden entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Kombination nicht entwickelt. Daher ist die gemeinsame Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich | Lopinavir C _{min} ↑ 13% Lopinavir C _{max} ↑ 11% Darunavir AUC ↓ 41% Darunavir C _{min} ↓ 55% Darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte | |
| CCR5-ANTAGONISTEN | | |
| Maraviroc 150 mg zweimal täglich | Maraviroc AUC ↑ 305% Maraviroc C _{min} ND Maraviroc C _{max} ↑ 129% Die Darunavir/Ritonavir Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. | Die Dosierung von Maraviroc sollte 150 mg zweimal täglich betragen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir. |
| α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST | | |
| Alfuzosin | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir 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 Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir inhibiert werden. | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir 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. |
| ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA | | |
| Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen. |
| Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin | | Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepidil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist |

| | | |
|--|--|--|
| Chinidin Ranolazin | | 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 Darunavir/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition) | Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir ist Vorsicht geboten. Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. |
| ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER | | |
| Apixaban Edoxaban Rivaroxaban | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir mit diesen Antikoagulanzen kann die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. (CYP3A- und/oder P-gp- Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und diesen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen. |
| Dabigatran Ticagrelor | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit geboostertem Darunavir kann zu einer erheblichen Erhöhung der Exposition von Dabigatran oder Ticagrelor führen. | Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Dabigatran oder Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Clopidogrel | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration der aktiven Metabolite von Clopidogrel vermindern, was zu einer Abnahme der | Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen. |

| | | |
|--|--|---|
| | gerinnungshemmenden Wirkung von Clopidogrel führen kann. | 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 mit niedrig dosiertem Ritonavir beeinflusst werden. | Im Falle einer Kombination von Warfarin mit Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen. |
| 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) | Darunavir mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden. |
| 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 Darunavir/Ritonavir wird keine Dosisanpassung empfohlen. Wenn die Notwendigkeit besteht, Darunavir/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 Darunavir/Ritonavir um 25% bis 50% zu reduzieren. |
| Clonazepam | Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Clonazepam kann die Konzentrationen von Clonazepam erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam mit geboostertem Darunavir 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 Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist eine Dosistitration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein. |
| 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} ↔ | |
| Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Antidepressiva kann die Konzentrationen der Antidepressiva erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) | |
| ANTIEMETIKA | | |
| Domperidon | Nicht untersucht. | Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert. |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Voriconazol | Nicht untersucht. Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Voriconazol vermindern. (Induktion der CYP450-Enzyme) | Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol. |
| Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol | Nicht untersucht. Darunavir kann die Plasmakonzentration des Antimykotikums erhöhen und Posaconazol, Isavuconazol, Itraconazol oder Fluconazol können die Konzentrationen von Darunavir erhöhen. (CYP3A- und 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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin und Darunavir 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} ↔ | Darunavir und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden. |
| 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 Darunavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Darunavir 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% | 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 |

| | | |
|---|--|--|
| | <p>**Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangsarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit)</p> <p>Die Interaktionsstudie zeigte eine vergleichbare systemische Rifabutin-Verfügbarkeit bei einer Behandlung mit 300 mg einmal täglich allein und mit 150 mg einmal jeden zweiten Tag in Kombination mit Darunavir/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.</p> <p>(Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.) Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin (150 mg einmal jeden zweiten Tag) wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet.</p> | <p>Nebenwirkungen ist bei Patienten, die eine Kombination mit Darunavir zusammen mit Ritonavir erhalten, angezeigt. Im Falle von Sicherheitsbedenken, sollte eine weitere Verlängerung des Dosierungsintervalls von Rifabutin und/oder eine Überwachung der Rifabutin-Spiegel in Betracht gezogen werden. Offizielle Empfehlungen bezüglich einer angemessenen Behandlung von Tuberkulose bei HIV infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden. Basierend auf dem Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir rechtfertigt der Anstieg der Darunavir-Verfügbarkeit in Gegenwart von Rifabutin keine Dosisanpassung von Darunavir/Ritonavir. Diese Dosisreduktion um 75% ist auch anwendbar, wenn Patienten andere Dosierungen als 300 mg/Tag Rifabutin erhalten (basierend auf pharmakokinetischen Modellierungen).</p> |
| ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL | | |
| <p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin</p> <p>Everolimus Irinotecan</p> | <p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p> | <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | | empfohlen. |
| ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA | | |
| Quetiapin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieses Antipsychotikums erhöht. (CYP3A-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3). |
| Perphenazin Risperidon Thioridazin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Antipsychotika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann eine Dosisreduktion dieser Arzneimittel erforderlich sein. Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Lurasidon Pimozid Sertindol | | |
| BETABLOCKER | | |
| Carvedilol Metoprolol Timolol | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir 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 Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit einem Anstieg der Plasmakonzentrationen der Calciumkanalblocker zu rechnen. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition) | Bei gleichzeitiger Anwendung von diesen Arzneimitteln und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen. |
| 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 | Die gleichzeitige Gabe von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Corticosteroiden (alle Arten der Anwendung), die durch CYP3A metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adreneraler 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 |

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

| | | |
|--|--|--|
| | (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition) | |
| PFLANZLICHE PRODUKTE | | |
| Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) | Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und Ritonavir vermindert. (CYP450-Induktion) | Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten. |
| HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER | | |
| Lovastatin Simvastatin | Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit niedrig-dosiertem Ritonavir deutlich erhöhen. (CYP3A-Inhibition) | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin oder Simvastatin können zu einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse führen. Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir und Lovastatin bzw. Simvastatin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Atorvastatin 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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden. |
| Pravastatin 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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Pravastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren. |
| Rosuvastatin 10 mg einmal täglich | Rosuvastatin AUC ↑ 48% Rosuvastatin C _{max} ↑ 144% basierend auf publizierten Daten mit Darunavir/Ritonavir Rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] Rosuvastatin C _{max} ↑ 277% [§] | Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der |

| | | |
|--|---|---|
| | Rosuvastatin C_{\min} ND [§] § mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg | Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren. |
| ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL | | |
| Lomitapid | Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid erhöht. (CYP3A-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN | | |
| Ranitidin 150 mg zweimal täglich | #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C_{\min} ↔ #Darunavir C_{\max} ↔ | Darunavir kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit H ₂ -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus | Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir. (CYP3A-Inhibition) | Bei einer gleichzeitigen Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden. Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. |
| INHALATIVE BETA-AGONISTEN | | |
| Salmeterol | Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen. | Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir 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% | Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit Darunavir/Ritonavir begonnen wird. Aufgrund der Induktion des Metabolismus durch Ritonavir kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum trotzdem eine höhere Methadondosis notwendig sein. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen. |
| Buprenorphin/Naloxon 8/2 mg–16/4 mg einmal täglich | Buprenorphin AUC ↓ 11% Buprenorphin C_{\min} ↔ Buprenorphin C_{\max} ↓ 8% | Die klinische Relevanz der Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter bei Norbuprenorphin |

| | | |
|---|---|--|
| | Norbuprenorphin AUC ↑ 46% Norbuprenorphin C _{min} ↑ 71% Norbuprenorphin C _{max} ↑ 36% Naloxon AUC ↔ Naloxon C _{min} ND Naloxon C _{max} ↔ | wurde bisher nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir/Ritonavir dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Beobachtung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen. |
| Fentanyl Oxycodon Tramadol | Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) | Bei der Anwendung von geboostertem Darunavir 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 Darunavir mit einem Drospirenonhaltigen 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 Ethinylestradiol 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 Darunavir 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 Darunavir ist kontraindiziert. |
| 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 Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir. | Die Kombination von Avanafil und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von anderen PDE-5-Hemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von |

| | | |
|---|--|---|
| | | höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std. |
| 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 Darunavir 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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gemeinsame Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. |
| PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN | | |
| Omeprazol 20 mg einmal täglich | #Darunavir AUC ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{max} ↔ | Darunavir kann mit niedrig dosiertem Ritonavir gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden. |
| SEDATIVA/HYPNOTIKA | | |
| Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem | Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit Darunavir/Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen. | Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden. |
| Midazolam (oral) Triazolam | Die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieses Benzodiazepins führen. Daten zur gleichzeitigen Anwendung von parenteralem Midazolam und anderen Proteaseinhibitoren weisen auf einen möglichen drei- bis vierfachen Anstieg der | Wenn Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit parenteral verabreichtem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere wenn mehr als eine |

| | | |
|---|------------------------------|---|
| | Midazolam-Plasmaspiegel hin. | Einzel-dosis Midazolam verabreicht wird. Darunavir 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 Darunavir 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 Darunavir mit 100 mg Ritonavir und anderen HIV-PIs (z.B. Fosamprenavir 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 Tenofovir-disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darunavir in die Muttermilch übertritt. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übertritt und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu toxischen Reaktionen führt. Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, während einer Behandlung mit Darunavir Krka unter keinen Umständen zu stillen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In der 96-Wochen-Analyse war das Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naïven Studienteilnehmern ähnlich dem von Darunavir/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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Befunde identifiziert.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

| MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie | Nebenwirkung |
|---|--|
| <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> | |
| Gelegentlich | Herpes simplex |
| <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | |
| Gelegentlich | Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie |
| Selten | Eosinophile |
| <i>Erkrankungen des Immunsystems</i> | |
| Gelegentlich | Immunrekonstitutionssyndrom, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit |
| <i>Endokrine Erkrankungen</i> | |
| Gelegentlich | Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht |
| <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | |

| | |
|---|--|
| Häufig | Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie |
| Gelegentlich | Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht |
| <i>Psychiatrische Erkrankungen</i> | |
| Häufig | Schlaflosigkeit |
| Gelegentlich | Depression, Desorientiertheit, Angstzustände, Schlafstörungen, abnorme Träume, Alpträume, verminderte Libido |
| Selten | Verwirrheitszustände, Stimmungsveränderung, Unruhe |
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | |
| Häufig | Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindel |
| Gelegentlich | Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit |
| Selten | Synkope, Krampfanfall, Ageusie, Störungen des Schlafrhythmus |
| <i>Augenerkrankungen</i> | |
| Gelegentlich | Konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge |
| Selten | Sehstörung |
| <i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i> | |
| Gelegentlich | Drehschwindel |
| <i>Herzkrankungen</i> | |
| Gelegentlich | Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Tachykardie |
| Selten | akuter Myokardinfarkt, Sinusbradykardie, Palpitationen |
| <i>Gefäßerkrankungen</i> | |
| Gelegentlich | Hypertonie, Erröten |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> | |
| Gelegentlich | Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Reizungen im Rachen |
| Selten | Rhinorrhö |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | |
| Sehr häufig | Diarrhö |
| Häufig | Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz |
| Gelegentlich | Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphtöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominelle Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund |
| Selten | Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | |
| Häufig | Alaninaminotransferase erhöht |
| Gelegentlich | Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht |

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

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Hautausschlag

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

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

Metabolische Parameter

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

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

Blutungen bei Hämophilie-Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

- 80 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 6 und 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 20 kg, die Darunavir-Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 21 ART-vorbehandelte HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg (16 Teilnehmer von 15 kg bis < 20 kg), die Darunavir Suspension 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 Darunavir-Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

Sonstige spezielle Patientengruppen

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Zu einer akuten Überdosierung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beim Menschen liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Einzeldosen von bis zu 3.200 mg Darunavir als

orale Lösung allein und bis zu 1.600 mg Darunavir in Tablettenform kombiniert mit Ritonavir wurden an gesunden Freiwilligen angewendet, ohne dass unerwünschte Symptome auftraten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease (K_D -Wert von $4,5 \times 10^{-12}$ M). Es hemmt selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polypoteine 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 μ M bis > 100 μ M für eine 50-prozentige Zelltoxizität.

Resistenz

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

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

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

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

Die niedrigste Resistenzrate der HI-Viren wird bei ART-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 |
|--|--|--|---|---|
| | Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N=343 | Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N=294 | Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N=296 | Darunavir/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 Darunavir Krka 400 mg und 800 mg Tabletten.

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

Die Nachweise für die Wirksamkeit von Darunavir 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 Darunavir 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 | Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N=298 | Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich + OBR N=297 | Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall 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 Darunavir/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 Darunavir/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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z.B. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und HIV-1 RNA > 1.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden.

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

| ODIN | | | |
|-------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| Behandlungserfolg | Darunavir/Ritonavir | Darunavir/Ritonavir | Behandlungsunterschied |

| | 800/100 mg einmal täglich + OBR N=294 | 600/100 mg zweimal täglich + OBR N=296 | (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 ≥ 100.000 | 77,6% (198/255) 35,9% (14/39) | 73,2% (194/265) 51,6%(16/31) | 4,4% (-3,0; 11,9) -15,7% (-39,2; 7,7) |
| Baseline CD4+- Zellzahl (x 10 ⁶ /l) ≥ 100 < 100 | 75,1% (184/245) 57,1% (28/49) | 72,5% (187/258) 60,5% (23/38) | 2,6% (-5,1; 10,3) -3,4% (-24,5; 17,8) |
| HIV-1-Stamm Typ B Typ AE Typ C Andere ^c | 70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29) | 64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30) | (6,1% (-3,4; 15,6) -0,7% (-14,0; 12,6) -6,1% (-2,6; 13,7) -28,2% (-51,0; -5,3) |
| CD4+-Zellzahl: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (x 10 ⁶ /l) ^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 Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%).

Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich sollte bei ART-vorbehandelten Patienten mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs) oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder einer CD4+-Zellzahl von < 100 x 10⁶ Zellen/l nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es stehen für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

POWER 1 und **POWER 2** sind randomisierte, kontrollierte Studien, in denen Darunavir 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 | | |
| <i>Behandlungserfolg</i> | Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich n=131 | Kontrolle n=124 | Behand- lungsun- terschied | Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich n=131 | Kontrolle n=124 | Behand- lungsun- terschied |
| HIV RNA < 50 Kopien/ml ^a | 45,0% (59) | 11,3% (14) | 33,7% (23,4%; | 38,9% (51) | 8,9% (11) | 30,1% (20,1; |

| | | | | | | |
|--|-----|----|---------------------------------|-----|----|--------------------------------------|
| | | | 44,1%) ^c | | | 40,0) ^c |
| CD4+-Zellzahl: 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 Darunavir 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.

| Ansprechen (HIV-1- RNA < 50 Kopien/ml in Woche 24 %, n/N | Anzahl der Baseline Mutationen ^a | | | | Baseline DRV-FC ^b | | | |
|--|---|----------------|---------------|---------------|------------------------------|----------------|---------------|-------------|
| | 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 Darunavir/Ritonavir stehen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L oder M, T74P, L76V, I84V oder L89V)

^b Veränderung der Empfindlichkeit als EC₅₀

^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 Darunavir Krka 400 mg und 800 mg Tabletten.

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 Darunavir 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 Darunavir 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 log₁₀ 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 gewichts-basierte Ritonavir dosis ohne Änderungen der beobachteten Sicherheitsaspekte überschritten.

| DELPHI | |
|---|-----------------------------|
| Behandlungserfolg in Woche 48 | Darunavir/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 Darunavir/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 gewichts-basiertes 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 Darunavir/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten, evaluiert (siehe Abschnitt 4.2 für Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht).

| ARIEL | | |
|---|--------------------------|---------------------------|
| Behandlungserfolg in Woche 48 | Darunavir/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 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.

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 Ritonavir 100 mg 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 Ritonavir 100 mg 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 Darunavir-Tabletten zusammen mit Ritonavir und mit Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Art der Nahrungsmittel hat keinen Einfluss auf die Darunavir-Verfügbarkeit.

Verteilung

Darunavir wird zu ca. 95% an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das α_1 -saure Glykoprotein im Plasma.

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

Biotransformation

In-vitro-Versuche mit Mikrosomen der menschlichen Leber (human liver microsomes, HLMs) deuten auf eine primär oxidative Metabolisierung von Darunavir hin. Darunavir wird in hohem Maße über das CYP-System der Leber metabolisiert, und zwar fast ausschließlich durch das Isozym CYP3A4. Eine an gesunden Freiwilligen durchgeführte Studie mit ^{14}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 ¹⁴C-Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5% und im Urin ca. 13,9% der angewendeten ¹⁴C-Darunavir-Dosis nachweisbar. Unverändertes Darunavir machte ca. 41,2% bzw. 7,7% der angewendeten Dosis im Stuhl bzw. im Urin aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Darunavir betrug in Kombination mit Ritonavir ca. 15 Stunden. Die intravenöse Clearance betrug 32,8 l/h für Darunavir allein (150 mg) und 5,9 l/h in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

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

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

Ältere Patienten

Eine populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Darunavir in dem Altersbereich (18 bis 75 Jahre), der bei HIV-Patienten untersucht wurde (n=12, Alter ≥ 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 ¹⁴C-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7% der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

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

Leberfunktionsstörung

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

Schwangerschaft und postpartale Phase

Die Darunavir- und Ritonavir-Gesamtexposition war nach der Einnahme von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich und geboostertem Darunavir 800 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 Inselzellularfibrose des Pankreas (nur bei männlichen Ratten). Beim Hund wurden bei Dosierungen, die der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosierung entsprachen, keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert und keine schwerwiegenden Toxizitäten beobachtet.

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie waren die Anzahl der Corpora lutea und Implantationen bei maternaler Toxizität vermindert. Ansonsten ergaben sich keine Auswirkungen auf Paarungsverhalten und Fertilität bei Darunavir-Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag und Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs (AUC –0,5-fach) bei der klinisch empfohlenen Dosierung. Bis zu den selben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in 206 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 Darunavir mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren anzuwenden.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Hyprolose Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Zur Lagerung des Arzneimittels nach Anbruch, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche (PP) mit kindersicherem PP Originalitätsverschluss und einem Trocknungsmittel:

- 30 Tabletten: 1 Flasche mit 30 Filmtabletten
- 60 Tabletten: 2 Flaschen mit 30 Filmtabletten
- 90 Tabletten: 3 Flaschen mit 30 Filmtabletten
- 180 Tabletten: 6 Flaschen mit 30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

30 Filmtabletten: EU/1/17/1249/005

60 Filmtabletten: EU/1/17/1249/006

90 Filmtabletten: EU/1/17/1249/007

180 Filmtabletten: EU/1/17/1249/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

MM.JJJJ

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Deutschland

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

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten

Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 400 mg Darunavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

60 Filmtabletten

90 Filmtabletten

180 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

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

Datum des Anbruchs: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1249/001 30 Filmtabletten
EU/1/17/1249/002 60 Filmtabletten
EU/1/17/1249/003 90 Filmtabletten
EU/1/17/1249/004 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Darunavir Krka 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT für Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten

Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 400 mg Darunavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 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

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

Datum des Anbruchs: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1249/001 30 Filmtabletten
EU/1/17/1249/002 60 Filmtabletten
EU/1/17/1249/003 90 Filmtabletten
EU/1/17/1249/004 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 600 mg Filmtabletten

Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 600 mg Darunavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

60 Filmtabletten

90 Filmtabletten

180 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

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

Datum des Anbruchs: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1249/005 30 Filmtabletten
EU/1/17/1249/006 60 Filmtabletten
EU/1/17/1249/007 90 Filmtabletten
EU/1/17/1249/008 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Darunavir Krka 600 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT für Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 600 mg Filmtabletten

Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 600 mg Darunavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 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

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

Datum des Anbruchs: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1249/005 30 Filmtabletten
EU/1/17/1249/006 60 Filmtabletten
EU/1/17/1249/007 90 Filmtabletten
EU/1/17/1249/008 180 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 800 mg Filmtabletten

Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 800 mg Darunavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 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

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

Datum des Anbruchs: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1249/009 30 Filmtabletten
EU/1/17/1249/010 90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Darunavir Krka 800 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT für Flasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Darunavir Krka 800 mg Filmtabletten

Darunavir

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 800 mg Darunavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 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

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

Datum des Anbruchs: _____

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

KRKA

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1249/009 30 Filmtabletten

EU/1/17/1249/010 90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten Darunavir Krka 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 Darunavir Krka und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Darunavir Krka beachten?
3. Wie ist Darunavir Krka einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Darunavir Krka aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Darunavir Krka und wofür wird es angewendet?

Was ist Darunavir Krka?

Darunavir Krka enthält den Wirkstoff Darunavir. Darunavir Krka ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der so genannten Proteasehemmer. Die Wirkung von Darunavir Krka 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?

Darunavir Krka 400 und 800 mg werden zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg 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).

Darunavir Krka 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 Darunavir Krka beachten?

Darunavir Krka darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels 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 Darunavir Krka 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 |
|--|---|
| <i>Avanafil</i> | zur Behandlung von Erektionsstörungen |
| <i>Astemizol</i> oder <i>Terfenadin</i> | zur Behandlung allergischer Symptome |
| <i>Triazolam</i> und <i>oral</i> (über den Mund) <i>eingenommenes Midazolam</i> | eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen |
| <i>Cisaprid</i> | zur Behandlung einiger Magenerkrankungen |
| <i>Colchicin</i> (wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben) | zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber |
| <i>Lurasidon</i> , <i>Pimozid</i> , <i>Quetiapin</i> oder <i>Sertindol</i> | zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen |
| <i>Mutterkornalkaloide</i> wie z. B. <i>Ergotamin</i> , <i>Dihydroergotamin</i> , <i>Ergometrin</i> und <i>Methylethergometrin</i> | zur Behandlung von Migränekopfschmerzen |
| <i>Amiodaron</i> , <i>Bepidil</i> , <i>Dronedaron</i> , <i>Ivabradin</i> , <i>Chinidin</i> , <i>Ranolazin</i> | zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen |
| <i>Lovastatin</i> , <i>Simvastatin</i> und <i>Lomitapid</i> | zur Senkung der Cholesterinwerte |
| <i>Rifampicin</i> | zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose |
| das Kombinationspräparat <i>Lopinavir/Ritonavir</i> | dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie <i>Darunavir Krka</i> |
| <i>Elbasvir/Grazoprevir</i> | zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion |
| <i>Alfuzosin</i> | zur Behandlung einer vergrößerten Prostata |
| <i>Sildenafil</i> | zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge |
| <i>Dabigatran</i> , <i>Ticagrelor</i> | hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt |
| <i>Naloxegol</i> | zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird |
| <i>Dapoxetin</i> | zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses |
| <i>Domperidon</i> | zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen |

Wenden Sie *Darunavir Krka* 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 *Darunavir Krka* einnehmen.

Darunavir Krka ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

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

Bei Personen, die *Darunavir Krka* 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. Darunavir Krka 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. Darunavir Krka 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

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

Kinder und Jugendliche

Die Darunavir Krka 400 mg oder 800 mg Tablette soll nicht bei Kindern angewendet werden, die jünger als 3 Jahre sind oder weniger als 40 kg wiegen.

Einnahme von Darunavir Krka 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 Darunavir Krka **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift „Nehmen Sie Darunavir Krka nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“ aufgeführt.

In den meisten Fällen kann Darunavir Krka 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. Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka eventuell beeinflusst werden. 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, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können; es kann sein, dass Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen muss.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. Darunavir Krka könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. Darunavir Krka 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. Ihr Arzt möchte vielleicht einige zusätzliche Untersuchungen durchführen.
- *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).

Die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von Darunavir Krka durch die Kombination beeinflusst werden.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *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)
- *Bupiron, 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 Darunavir Krka zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3 „Wie ist Darunavir Krka einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder stillen oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere und stillende Mütter sollen Darunavir Krka mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere und stillende Mütter sollen Darunavir nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, einerseits, weil die Möglichkeit besteht, dass Ihr Kind sich über Ihre Muttermilch mit HIV infiziert, andererseits, wegen der unbekanntenen Auswirkungen des Arzneimittels auf Ihr Kind.

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 Darunavir Krka schwindlig oder benommen fühlen.

3. Wie ist Darunavir Krka einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. 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 Darunavir Krka 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.

Die Darunavir Krka 400 und 800 Milligramm Tabletten dürfen nur angewendet werden, um eine Dosierung von 800 Milligramm einmal täglich zu erreichen.

Dieses Arzneimittel ist nur als Filmpille erhältlich und es ist daher nicht für Patienten geeignet, die ganze Tabletten nicht schlucken können, z. B. junge Kinder. Für die Anwendung bei diesen Patienten sollten geeignetere Formulierungen mit Darunavir auf ihre Verfügbarkeit überprüft werden.

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

Die übliche Dosis von Darunavir Krka ist 800 Milligramm (2 Tabletten, die 400 Milligramm Darunavir Krka enthalten oder 1 Tablette, die 800 Milligramm Darunavir Krka enthält) einmal täglich. Sie müssen Darunavir Krka jeden Tag und immer zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir und mit einer Mahlzeit einnehmen. Darunavir Krka kann ohne Ritonavir und eine Mahlzeit nicht richtig wirken. Sie müssen eine Mahlzeit oder einen Snack innerhalb von 30 Minuten, bevor Sie Darunavir Krka und Ritonavir einnehmen zu sich nehmen. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig. Auch wenn Sie sich besser fühlen, dürfen Sie nicht aufhören, Darunavir Krka und Ritonavir einzunehmen, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Hinweise für Erwachsene

- Nehmen Sie zwei 400 Milligramm Tabletten Darunavir Krka oder eine 800 Milligramm Tablette Darunavir Krka einmal täglich, jeden Tag, zur gleichen Zeit ein.
- Nehmen Sie Darunavir Krka immer zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir ein.
- Nehmen Sie Darunavir Krka 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 Darunavir Krka und Ritonavir angewendet werden, wie von Ihrem Arzt verordnet ein.

Dosis für Erwachsene, die bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben (Ihr Arzt wird dies ermitteln)

Es kann sein, dass Sie eine andere Dosis Darunavir Krka benötigen, die nicht mit diesen 400 oder 800 Milligramm Tabletten abgedeckt werden kann. Andere Stärken von Darunavir Krka sind verfügbar. Die Dosis ist entweder:

- 800 Milligramm Darunavir Krka (2 Tabletten, die je 400 Milligramm Darunavir Krka enthalten oder 1 Tablette, die 800 Milligramm Darunavir Krka enthält) zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir einmal täglich
ODER
- 600 Milligramm Darunavir Krka (1 Tablette, die je 600 Milligramm Darunavir Krka enthält) zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich.

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

Dosis für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, die mehr als 40 Kilogramm wiegen und bisher keine antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies ermitteln)

- Die übliche Dosis beträgt 800 Milligramm Darunavir Krka (2 Tabletten, die je 400 Milligramm Darunavir Krka enthalten oder 1 Tablette, die 800 Milligramm Darunavir Krka enthält) zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir einmal täglich.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, die mehr als 40 Kilogramm wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies ermitteln)

Die Dosis ist entweder:

- 800 Milligramm Darunavir Krka (2 Tabletten, die je 400 Milligramm Darunavir Krka enthalten oder 1 Tablette, die 800 Milligramm Darunavir Krka enthält) einmal täglich
ODER
- 600 Milligramm Darunavir Krka (1 Tablette, die 600 Milligramm Darunavir Krka enthält) zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich.

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

Hinweise für Kinder ab 3 Jahre mit Ritonavir, die mehr als 40 Kilogramm wiegen

- Nehmen Sie 800 Milligramm Darunavir Krka (2 Tabletten, die je 400 Milligramm Darunavir Krka enthalten oder 1 Tablette, die 800 Milligramm Darunavir Krka enthält) einmal täglich, jeden Tag, zur gleichen Zeit ein.
- Nehmen Sie Darunavir Krka immer zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir ein.
- Nehmen Sie Darunavir Krka 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 Darunavir Krka und Ritonavir angewendet werden, wie von Ihrem Arzt verordnet ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Darunavir Krka eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von Darunavir Krka vergessen haben

Wenn Sie dies **innerhalb von 12 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 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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, Aufmerksamkeitschwierigkeiten, 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, anormale 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.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die derselben Familie angehören wie Darunavir Krka. 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 oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das im 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 Darunavir Krka 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.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

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 Darunavir Krka enthält

- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jede Tablette enthält 400 mg oder 800 mg Darunavir.
- Die sonstigen Bestandteile sind: *Tablettenkern*: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Hyprolose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]. *Tablettenüberzug*: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) – *nur in 400 mg Filmtabletten* und Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Darunavir Krka aussieht und Inhalt der Packung

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten:

Gelbbraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung S1. Tablettenmaße: 17 x 8,5 mm.

Darunavir Krka 800 mg Filmtabletten:

Braunrote, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung S3. Tablettenmaße: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka 400 mg Filmtabletten sind in Flaschen mit 30 Filmtabletten (1 Flasche mit 30 Filmtabletten), 60 Filmtabletten (2 Flaschen mit 30 Filmtabletten), 90 Filmtabletten (3 Flasche mit 30 Filmtabletten) und 180 Filmtabletten (6 Flaschen mit 30 Filmtabletten) in einer Faltschachtel erhältlich.

Darunavir Krka 800 mg Filmtabletten sind in Flaschen mit 30 Filmtabletten (1 Flasche mit 30 Filmtabletten) und 90 Filmtabletten (3 Flasche mit 30 Filmtabletten) in einer Faltschachtel erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

Hersteller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: +30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

Consilient Health Limited
Tel: +353 (0)1 2057760

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

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

1. Was ist Darunavir Krka und wofür wird es angewendet?

Was ist Darunavir Krka?

Darunavir Krka enthält den Wirkstoff Darunavir. Darunavir Krka ist ein antiretrovirales Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen mit dem menschlichen Immunschwächevirus (HIV). Es gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Proteasehemmer. Die Wirkung von Darunavir Krka 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?

Darunavir Krka 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.

Darunavir Krka 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 Darunavir Krka beachten?

Darunavir Krka darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Darunavir oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels 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 Darunavir Krka 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 |
|---|---|
| <i>Avanafil</i> | zur Behandlung von Erektionsstörungen |
| <i>Astemizol</i> oder <i>Terfenadin</i> | zur Behandlung allergischer Symptome |
| <i>Triazolam</i> und <i>oral</i> (über den Mund) <i>eingegenommenes Midazolam</i> | eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen |
| <i>Cisaprid</i> | zur Behandlung einiger Magenerkrankungen |
| <i>Colchicin</i> (wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben) | zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber |
| <i>Lurasidon</i> , <i>Pimozid</i> , <i>Quetiapin</i> oder <i>Sertindol</i> | zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen |
| <i>Mutterkornalkaloide</i> wie z. B. <i>Ergotamin</i> , <i>Dihydroergotamin</i> , <i>Ergometrin</i> und <i>Methylergometrin</i> | zur Behandlung von Migränekopfschmerzen |
| <i>Amiodaron</i> , <i>Bepridil</i> , <i>Dronedaron</i> , <i>Ivabradin</i> , <i>Chinidin</i> , <i>Ranolazin</i> | zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z. B. Herzrhythmusstörungen |
| <i>Lovastatin</i> , <i>Simvastatin</i> und <i>Lomitapid</i> | zur Senkung der Cholesterinwerte |
| <i>Rifampicin</i> | zur Behandlung einiger Infektionen wie z. B. Tuberkulose |
| das Kombinationspräparat <i>Lopinavir/Ritonavir</i> | dieses Arzneimittel gegen HIV ist aus derselben Arzneimittelklasse wie <i>Darunavir Krka</i> |
| <i>Elbasvir/Grazoprevir</i> | zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion |
| <i>Alfuzosin</i> | zur Behandlung einer vergrößerten Prostata |
| <i>Sildenafil</i> | zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge |
| <i>Dabigatran</i> , <i>Ticagrelor</i> | hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt |
| <i>Naloxegol</i> | zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird |
| <i>Dapoxetin</i> | zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses |
| <i>Domperidon</i> | zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen |

Wenden Sie *Darunavir Krka* 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 *Darunavir Krka* einnehmen.

Darunavir Krka ist kein Heilmittel für eine HIV-Infektion. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

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

Bei Personen, die *Darunavir Krka* 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 *Darunavir Krka* 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 Darunavir Krka einnehmen können.
- Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie an **Diabetes** leiden. Darunavir Krka 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. Darunavir Krka 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

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

Kinder und Jugendliche

Darunavir Krka soll nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, die jünger als 3 Jahre sind oder weniger als 15 kg wiegen.

Einnahme von Darunavir Krka 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 Darunavir Krka **einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift „Nehmen Sie Darunavir Krka nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“ aufgeführt.

In den meisten Fällen kann Darunavir Krka 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. Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka eventuell beeinflusst werden. 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, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin, Clopidogrel* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen sich ändern können; es kann sein, dass Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen muss.
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. Darunavir Krka könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. Darunavir Krka 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. Ihr Arzt möchte vielleicht einige zusätzliche Untersuchungen durchführen.
- *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).

Die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von Darunavir Krka durch die Kombination beeinflusst werden.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *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)
- *Bupiron, 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 Darunavir Krka zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Siehe Abschnitt 3 „Wie ist Darunavir Krka einzunehmen“.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder stillen oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Schwangere und stillende Mütter sollen Darunavir Krka mit Ritonavir nicht einnehmen, es sei denn, der Arzt hat es ausdrücklich verordnet. Schwangere und stillende Mütter sollen Darunavir nicht zusammen mit Cobicistat einnehmen.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen, einerseits, weil die Möglichkeit besteht, dass Ihr Kind sich über Ihre Muttermilch mit HIV infiziert, andererseits, wegen der unbekanntenen Auswirkungen des Arzneimittels auf Ihr Kind.

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 Darunavir Krka schwindlig oder benommen fühlen.

3. Wie ist Darunavir Krka einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. 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 Darunavir Krka und Ritonavir (Arzneimittel, das die Wirkung von Darunavir verstärkt) 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.

Darunavir Krka Filmtabletten dürfen nicht gekaut oder zerkleinert werden. Für Dosierungen unter 600 mg ist diese Stärke nicht geeignet. Es ist mit diesem Arzneimittel für Kinder und Jugendliche nicht möglich, alle Dosierungen abzudecken. Andere Tablettenstärken und Formulierungen von Darunavir sind verfügbar.

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

Sie sind auf eine Darunavir Krka-Dosis angewiesen, die nicht mit diesen 600 mg-Tabletten abgedeckt werden kann. Darunavir Krka ist auch in anderen Stärken erhältlich.

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

Die Dosis ist entweder:

- 600 Milligramm Darunavir Krka (1 Tablette, die 600 Milligramm Darunavir Krka enthält) zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich
- ODER
- 800 Milligramm Darunavir Krka (2 Tabletten, die je 400 Milligramm Darunavir Krka enthalten oder 1 Tablette, die 800 Milligramm Darunavir Krka enthält) zusammen mit 100 Milligramm Rionavir einmal täglich. Die 400 Milligramm und 800 Milligramm Tabletten von Darunavir Krka dürfen nur angewendet werden, um eine Dosierung von 800 Milligramm einmal täglich zu erreichen.

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

Hinweise für Erwachsene

- Nehmen Sie Darunavir Krka immer zusammen mit Ritonavir ein. Darunavir Krka kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Nehmen Sie morgens eine 600 Milligramm Darunavir Krka-Tablette zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir ein.
- Nehmen Sie abends eine 600 Milligramm Darunavir Krka-Tablette zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir ein.
- Nehmen Sie Darunavir Krka zusammen mit einer Mahlzeit ein. Darunavir Krka 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.

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 Kilogramm wiegen und bisher keine antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies 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 Milligramm Darunavir Krka zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen. Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele Darunavir Krka-Tabletten und wie viel Ritonavir (Kapseln, Tabletten oder Lösung) das Kind einnehmen muss.

| Körpergewicht | Eine Dosis Darunavir 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 Milligramm/Milliliter

Dosis für Kinder ab 3 Jahre, die mindestens 15 Kilogramm wiegen und bereits antiretrovirale Arzneimittel erhalten haben (der Arzt Ihres Kindes wird dies 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 Milligramm Darunavir Krka zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich oder 800 Milligramm Darunavir Krka zusammen mit 100 Milligramm Ritonavir einmal täglich beträgt, nicht übersteigen. Der Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele Darunavir Krka-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.

Ihr Arzt wird festlegen, ob Darunavir Krka Tabletten für Ihr Kind geeignet sind.

Zweimal tägliche Dosierung

| Körpergewicht | Eine Dosis beträgt |
|------------------------------|---|
| zwischen 15 und 30 Kilogramm | 375 Milligramm Darunavir + 50 Milligramm Ritonavir zweimal täglich |
| zwischen 30 und 40 Kilogramm | 450 Milligramm Darunavir + 60 Milligramm Ritonavir zweimal täglich |
| mehr als 40 Kilogramm* | 600 Milligramm Darunavir + 100 Milligramm Ritonavir zweimal täglich |

* Bei Kindern ab 12 Jahre, die mindestens 40 Kilogramm wiegen, wird der Arzt Ihres Kindes ermitteln, ob Darunavir Krka 800 Milligramm einmal täglich angewendet werden kann. Dies kann nicht durch diese 600 Milligramm Tabletten abgedeckt werden. Darunavir Krka ist auch in anderen Stärken erhältlich.

Einmal tägliche Dosierung

| Körpergewicht | Eine Dosis Darunavir 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 Milligramm/Milliliter

Hinweise für Kinder

- Das Kind muss Darunavir Krka immer zusammen mit Ritonavir einnehmen. Darunavir Krka kann ohne Ritonavir nicht richtig wirken.
- Das Kind muss die angemessenen Dosen von Darunavir Krka und Ritonavir zweimal täglich oder einmal täglich einnehmen. Wenn eine zweimal tägliche Einnahme von Darunavir Krka 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 Darunavir Krka zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. Darunavir Krka 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.

Wenn Sie eine größere Menge von Darunavir Krka eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Einnahme von Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 Darunavir Krka nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen

Durch Anti-HIV-Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit Darunavir Krka 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 Darunavir Krka 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 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 Darunavir Krka 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, anormale 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.

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die derselben Familie angehören wie Darunavir Krka. 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 oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das im 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 Darunavir Krka 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.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Haltbarkeit nach Anbruch: 3 Monate.

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 Darunavir Krka enthält

- Der Wirkstoff ist: Darunavir. Jede Tablette enthält 600 mg Darunavir.
- Die sonstigen Bestandteile sind: *Tablettenkern*: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Hyprollose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]. *Tablettenüberzug*: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Darunavir Krka aussieht und Inhalt der Packung

Orangebraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der einseitigen Prägung S2. Tablettenmaße: 19,5 x 10 mm.

Darunavir Krka ist in Flaschen mit 30 Filmtabletten (1 Flasche mit 30 Filmtabletten), 60 Filmtabletten (2 Flaschen mit 30 Filmtabletten), 90 Filmtabletten (3 Flasche mit 30 Filmtabletten) und 180 Filmtabletten (6 Flaschen mit 30 Filmtabletten) in einer Faltschachtel erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

Hersteller

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slowenien

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

KRKA, Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: +30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRK Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

Consilient Health Limited
Tel: +353 (0)1 2057760

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.