

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Rote, ovale, ca. 21 mm x 10 mm große Filmtablette mit Bruchkerbe auf der einen Seite und der Prägung „800“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup>* 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-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg* Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:

- antiretroviral nicht vorbehandelt (ART-naiv) sind (siehe Abschnitt 4.2).
- ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit *Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup>* bei solchen ART-vorbehandelten Patienten 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-ratiopharm<sup>®</sup>* sollten die Patienten angewiesen werden, nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt die Dosierung oder die Darreichungsform zu ändern oder die Therapie abzubrechen.

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

#### Dosierung

*Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup>* 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-ratiopharm<sup>®</sup>* ist daher entsprechend die Fachinformation von Ritonavir zu beachten.

Für die Anwendung an Kinder und Jugendliche oder an Patienten, die die Darunavir Tabletten nicht schlucken können, sind andere Darreichungsformen/Stärken möglicherweise besser geeignet.

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

Die empfohlene Dosierung ist 800 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich mit dem Essen. *Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg* kann angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen.

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## 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-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg* kann angewendet werden, um die Dosis von einmal täglich 800 mg zu erreichen.
- Für jeden anderen ART-vorbehandelten Patienten oder wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, beträgt die empfohlene Dosierung 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit Essen (siehe die Fachinformationen anderer Stärken von Darunavir Tabletten).

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

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

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

## 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-ratiopharm<sup>®</sup> 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 den Fachinformationen anderer Stärken von Darunavir 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-ratiopharm<sup>®</sup>* 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-ratiopharm<sup>®</sup>* 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-ratiopharm<sup>®</sup>* 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-ratiopharm<sup>®</sup>* 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 leichter (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 schweren Leberfunktionsstörungen 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).

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## Kinder und Jugendliche

Darunavir soll bei Kindern nicht angewendet werden,

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

## 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 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, Bepidil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin
- Astemizol, Terfenadin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.5)
- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethylergometrin)
- 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 nationalen 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 niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker und in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2). Vor Aufnahme einer Therapie mit Darunavir ist daher die Fachinformation von Ritonavir zu beachten.

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

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

### ART-vorbehandelte Patienten – einmal tägliche Dosierung

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

### Kinder und Jugendliche

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

Wenn es bei Patienten, die Darunavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir oder einem anderen Booster 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

##### *Leberfunktionsstörungen*

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 schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Aufgrund eines Anstiegs von ungebundenem Darunavir in der Plasmakonzentration sollte Darunavir bei Patienten mit leichten oder mäßigen Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörungen*

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

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 Fachinformation von Cobicistat).

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

##### *Bluter*

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit PIs behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatomate der Haut und Blutungen in den Gelenken (Hämarthrose) berichtet. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich der Faktor VIII verabreicht. In mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit 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.

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## Gewicht und metabolische Parameter

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

## Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Corticosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde über Fälle von Osteonekrose besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet.

Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

## Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, 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 Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

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

## Pharmakokinetischer Verstärker und Begleitmedikation

Darunavir besitzt unterschiedliche Interaktionsprofile, abhängig davon, ob der Wirkstoff mit Ritonavir oder Cobicistat geboostert wird:

- Darunavir, das mit Cobicistat geboostert wird, ist empfindlicher gegenüber einer CYP3A-Induktion: daher ist eine gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Cobicistat und starken CYP3A-Induktoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3); eine gleichzeitige Anwendung mit schwachen bis mäßigen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Anwendung von Darunavir/Ritonavir und Darunavir/Cobicistat mit Lopinavir/Ritonavir, Rifampicin und pflanzlichen Produkten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Im Gegensatz zu Ritonavir besitzt Cobicistat keine induzierenden Effekte auf Enzyme oder Transportproteine (siehe Abschnitt 4.5). Wenn der pharmakokinetische Verstärker von Ritonavir zu Cobicistat gewechselt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit Darunavir/Cobicistat Vorsicht geboten, besonders wenn während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischem 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 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 die Fachinformationen anderer Stärken von Darunavir Tabletten (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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

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

In Bezug auf die Substrate von CYP3A4, CYP2D6, P-Glykoprotein, OATP1B1 und OATP1B3 stimmen die Empfehlungen für Darunavir geboostert mit Ritonavir und Darunavir geboostert mit Cobicistat überein (siehe Gegenanzeigen und oben gegebene Empfehlungen).

## 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 Wechselwirkungsprofil 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.

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 Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte, wobei (↔) innerhalb, (↓) unter oder (↑) über dem 80-125 %-Bereich 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 Anwendung
<b>HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i>		
Dolutegravir	Dolutegravir AUC ↓ 22 % Dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38 % Dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 % Darunavir ↔* * Bei Kreuzstudien-Vergleichen mit historischen pharmakokinetischen Daten	Die gleichzeitige Anwendung von 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



# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

		geboostertem Darunavir mit Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b>Nukleo(s)tjidische Reverse-Transkriptasehemmer (NRTIs)</b>		
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 Dosis-einstellung von Tenofoviridisoproxil herangezogen wird.
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid ↔ Tenofovir ↑	Die empfohlene Dosis Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid 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 Dosis-einstellung von Emtricitabin oder Lamivudin herangezogen wird.
<b>Nicht-Nukleo(s)tjidische Reverse-Transkriptasehemmer (NNRTIs)</b>		
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-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

		<p>Darunavir <math>C_{min}</math> führen. Wenn Efavirenz mit Darunavir/Ritonavir kombiniert werden muss, sollte Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Etravirin 100 mg zweimal täglich</p>	<p>Etravirin AUC ↓ 37 % Etravirin <math>C_{min}</math> ↓ 49 % Etravirin <math>C_{max}</math> ↓ 32 % Darunavir AUC ↑ 15 % Darunavir <math>C_{min}</math> ↔ Darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p>	<p>Darunavir kann zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und Etravirin <b>200 mg zweimal täglich</b> ohne Dosisanpassung angewendet werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Nevirapin 200 mg zweimal täglich</p>	<p>Nevirapin AUC ↑ 27 % Nevirapin <math>C_{min}</math> ↑ 47 % Nevirapin <math>C_{max}</math> ↑ 18 % #Darunavir: Die Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten. (↑ Nevirapin durch CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Nevirapin ist ohne Dosisanpassungen möglich.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir zusammen mit Cobicistat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Rilpivirin 150 mg einmal täglich</p>	<p>Rilpivirin AUC ↑ 130 % Rilpivirin <math>C_{min}</math> ↑ 178 % Rilpivirin <math>C_{max}</math> ↑ 79 % Darunavir AUC ↔ Darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 11 % Darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich.</p>
<p><b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – ohne gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †</b></p>		
<p>Atazanavir 300 mg einmal täglich</p>	<p>Atazanavir AUC ↔ Atazanavir <math>C_{min}</math> ↑ 52 % Atazanavir <math>C_{max}</math> ↓ 11 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir <math>C_{min}</math> ↔ #Darunavir <math>C_{max}</math> ↔</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</p> <p>Darunavir: Vergleich von Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich mit Darunavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich in Kombination mit Atazanavir 300 mg einmal täglich.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir mit Atazanavir ist ohne Dosisanpassungen möglich.</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>

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

<p>Indinavir 800 mg zweimal täglich</p>	<p>Indinavir AUC ↑ 23 % Indinavir <math>C_{min}</math> ↑ 125 % Indinavir <math>C_{max}</math> ↔ #Darunavir AUC ↑ 24 % #Darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 44 % #Darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 11 %</p> <p>Indinavir: Vergleich von Indinavir/Ritonavir 800/100 mg zweimal täglich mit Indinavir/Darunavir/Ritonavir 800/400/100 mg zweimal täglich. 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>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>
<p>Saquinavir 1.000 mg zweimal täglich</p>	<p>#Darunavir AUC ↓ 26 % #Darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 42 % #Darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 17 %</p> <p>Saquinavir AUC ↓ 6 % Saquinavir <math>C_{min}</math> ↓ 18 % Saquinavir <math>C_{max}</math> ↓ 6 %</p> <p>Saquinavir: Vergleich von Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 mg zweimal täglich mit Saquinavir/Darunavir/Ritonavir 1.000/400/100 mg zweimal täglich 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>
<p><b>HIV-Proteaseinhibitoren (PIs) – mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir †</b></p>		
<p>Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich</p> <p>Lopinavir/Ritonavir 533/133,3 mg zweimal täglich</p>	<p>Lopinavir AUC ↑ 9 % Lopinavir <math>C_{min}</math> ↑ 23 % Lopinavir <math>C_{max}</math> ↓ 2 % Darunavir AUC ↓ 38 %<sup>‡</sup> Darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 51 %<sup>‡</sup> Darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 21 %<sup>‡</sup> Lopinavir AUC ↔</p> <p>Lopinavir <math>C_{min}</math> ↑ 13 % Lopinavir <math>C_{max}</math> ↑ 11 % Darunavir AUC ↓ 41 % Darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 55 % Darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 21 % ‡ auf Basis nicht Dosis-angepasster Werte</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 mit dem Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>
<p><b>CCR5-ANTAGONISTEN</b></p>		
<p>Maraviroc 150 mg zweimal täglich</p>	<p>Maraviroc AUC ↑ 305 % Maraviroc <math>C_{min}</math> ND</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir sollte die Dosis von Maraviroc 150 mg</p>

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

	Maraviroc $C_{max}$ ↑ 129 % Die Darunavir/Ritonavir Konzentrationen waren konsistent zu historischen Daten.	zweimal täglich betragen.
<b>α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST</b>		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Darunavir die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANÄSTHETIKUM</b>		
Alfentanil	Nicht untersucht. Der Metabolismus von Alfentanil wird durch CYP3A vermittelt und kann daher durch geboostertes Darunavir inhibiert werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
<b>ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin	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, Bepridil, 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.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich	Clarithromycin AUC ↑ 57 % Clarithromycin $C_{min}$ ↑ 174 %	Im Falle einer Kombination von Clarithromycin mit geboostertem Darunavir ist Vorsicht geboten.

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filtabletten

**ratiopharm**

	<p>Clarithromycin <math>C_{max}</math> ↑ 26 %          #Darunavir AUC ↓ 13 %          #Darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 1 %          #Darunavir <math>C_{max}</math> ↓ 17 %          14-OH-Clarithromycin Konzentrationen waren in Kombination mit Darunavir/Ritonavir nicht nachweisbar. (↑ Clarithromycin durch CYP3A-Inhibition und mögliche P-gp-Inhibition)</p>	<p>Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.</p>
<b>ANTIKOAGULANTIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
<p>Apixaban          Edoxaban          Rivaroxaban</p>	<p>Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Antikoagulantien kann die Konzentrationen der Antikoagulantien erhöhen, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.          (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und diesen Antikoagulantien wird nicht empfohlen.</p>
<p>Dabigatran          Ticagrelor</p> <p>Clopidogrel</p>	<p>Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit geboostertem Darunavir kann zu einer erheblichen Erhöhung der Exposition von Dabigatran oder Ticagrelor führen.</p> <p>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.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Dabigatran oder Ticagrelor ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen.</p> <p>Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).</p>
<p>Warfarin</p>	<p>Nicht untersucht. Die Konzentration von Warfarin kann bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir beeinflusst werden.</p>	<p>Im Falle einer Kombination von Warfarin mit geboostertem Darunavir wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.</p>
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
<p>Phenobarbital          Phenytoin</p>	<p>Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass Phenobarbital und Phenytoin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und seiner pharmakokinetischen Verstärker senken.          (Induktion der CYP450-Enzyme)</p>	<p>Darunavir mit gleichzeitiger Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir sollte nicht mit diesen Arzneimitteln kombiniert werden.</p> <p>Die Anwendung dieser Arzneimittel mit Darunavir/Cobicistat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>
<p>Carbamazepin          200 mg zweimal täglich</p>	<p>Carbamazepin AUC ↑ 45 %          Carbamazepin <math>C_{min}</math> ↑ 54 %          Carbamazepin <math>C_{max}</math> ↑ 43 %          Darunavir AUC ↔          Darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 15 %</p>	<p>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.</p>

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

	Darunavir $C_{max}$ ↔	<p>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.</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.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<p>Paroxetin 20 mg einmal täglich</p> <p>Sertralin 50 mg einmal täglich</p>	<p>Paroxetin AUC ↓ 39 % Paroxetin <math>C_{min}</math> ↓ 37 % Paroxetin <math>C_{max}</math> ↓ 36 %</p> <p>#Darunavir AUC ↔ #Darunavir <math>C_{min}</math> ↔ #Darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Sertralin AUC ↓ 49 % Sertralin <math>C_{min}</math> ↓ 49 % Sertralin <math>C_{max}</math> ↓ 44 % #Darunavir AUC ↔ #Darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 6 % #Darunavir <math>C_{max}</math> ↔</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 empfohlene Vorgehensweise bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem Darunavir ist eine Dosistitration des Antidepressivums, basierend auf der klinischen Auswertung des Ansprechens auf das Antidepressivum. Außerdem sollte bei Patienten, die stabil auf eines dieser Antidepressiva eingestellt sind und die eine Behandlung mit geboostertem Darunavir beginnen, das Ansprechen auf das Antidepressivum überwacht werden.</p>
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Antidepressiva kann die Plasmakonzentrationen der Antidepressiva erhöhen (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit geboostertem Darunavir wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Nicht untersucht. Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Darunavir zusammen mit Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige Patientenüberwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die Darunavir zusammen mit Cobicistat anwenden, empfohlen. (nicht zutreffend für Darunavir zusammen mit Ritonavir)

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

<b>ANTIEMETIKA</b>		
Domperidon	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
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 Isovuconazol 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-Inhibition 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)	
<b>GICHTTHERAPEUTIKA</b>		
Colchicin	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und geboostertem Darunavir kann die Exposition von Colchicin ansteigen. (CYP3A- und/oder P-gp-Inhibition)	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit geboostertem Darunavir notwendig ist. Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist Colchicin zusammen mit geboostertem Darunavir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
Artemether/Lumefantrin 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 %	Geboostertes Darunavir und Artemether/Lumefantrin können ohne Dosisanpassung gleichzeitig angewendet werden; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit

# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

	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 $C_{max}$ ↔	Vorsicht angewendet werden.
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
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 vergleichbare tägliche systemische Rifabutin-Verfügbarkeit bei einer Behandlung mit 300 mg einmal täglich allein und mit 150 mg einmal jeden zweiten Tag in Kombination mit Darunavir/Ritonavir (600/100 mg zweimal täglich), bei einem ca. 10-fachen Anstieg der Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten 25-O-Desacetyl-Rifabutin. Weiterhin war die AUC der Summe der aktiven Fraktionen von Rifabutin (Ausgangssarzneistoff + 25-O-Desacetyl-Metabolit) um das 1,6-fache erhöht, während die $C_{max}$ vergleichbar blieb. Daten zum Vergleich mit einer Dosierung von 150 mg einmal täglich fehlen.  (Rifabutin ist ein Induktor und Substrat von CYP3A.) Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir, das gemeinsam mit 100 mg Ritonavir angewendet wurde, und Rifabutin (150 mg einmal jeden zweiten Tag) wurde ein Anstieg der systemischen Exposition von Darunavir beobachtet.	Eine Reduktion der Rifabutindosis um 75 % der normalen Dosis von 300 mg/Tag (d. h. Rifabutin 150 mg einmal jeden zweiten Tag) und ein verstärktes Monitoring hinsichtlich Rifabutin-bedingter Nebenwirkungen ist bei Patienten, die eine Kombination mit Darunavir zusammen mit Ritonavir erhalten, angezeigt. Im Falle von Sicherheitsbedenken sollte eine weitere Verlängerung des Dosierungsintervalls von Rifabutin und/oder eine Überwachung der Rifabutin-Spiegel in Betracht gezogen werden. 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).  Die gleichzeitige Anwendung von Darunavir zusammen mit Cobicistat und Rifabutin wird nicht empfohlen.



# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

<b>ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin  Everolimus Irinotecan	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von geboostertem Darunavir mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.  Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen.
<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Quetiapin	Nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieses Antipsychotikums erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Quetiapin ist kontraindiziert, da sie die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Konzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).
Perphenazin Risperidon Thioridazin  Lurasidon Pimozid Sertindol	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.  Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon, Pimozid oder Sertindol und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>BETABLOCKER</b>		
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.
<b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>		
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.

# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**
**CORTICOSTEROIDE**

<p>In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison, Triamcinolon)</p>	<p>Fluticason: In einer klinischen Studie, in der Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich gleichzeitig mit Fluticasonpropionat 50 µg intranasal viermal täglich über 7 Tage an gesunden Studienteilnehmern angewendet wurde, stiegen die Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während die endogenen Kortisol-Spiegel um etwa 86 % absanken (90%-Konfidenzintervall 82 bis 89 %). Stärkere Wirkungen sind nach Inhalation von Fluticason zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion sind bei Patienten berichtet worden, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticason erhalten hatten. Die Wirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Verfügbarkeit auf die Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher nicht bekannt.</p> <p>Andere Corticosteroide: Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht sein, wenn sie zusammen mit geboostertem Darunavir verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.</p>	<p>Die gleichzeitige Gabe von geboostertem Darunavir und Corticosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal verabreichte Corticoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler Suppression erhöhen.</p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potentielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden.</p> <p>Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung, sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.</p>
<p>Dexamethason (systemisch)</p>	<p>Nicht untersucht. Dexamethason kann die Plasmakonzentrationen von Darunavir verringern. (CYP3A-Induktion)</p>	<p>Systemisches Dexamethason sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit geboostertem Darunavir mit Vorsicht angewendet werden.</p>

**ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN**

<p>Bosentan</p>	<p>Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan und geboostertem Darunavir können die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht sein. Es wird erwartet, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder seiner pharmakokinetischen Verstärker vermindert. (CYP3A-Induktion)</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**
**NS3-4A-Proteaseinhibitoren**

<p>Elbasvir/Grazoprevir</p>	<p>Geboostertes Darunavir kann die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (CYP3A- und OATP1B-Inhibition)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir und Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Glecaprevir/Pibrentasvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3- Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von geboostertem Darunavir mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nicht untersucht. Es wird angenommen, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir oder seinen pharmakokinetischen Verstärkern vermindert. (CYP450-Induktion)	Geboostertes Darunavir darf nicht mit Präparaten kombiniert werden, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein Patient bereits Johanniskraut anwendet, ist das Johanniskraut abzusetzen und wenn möglich die Viruslast zu überprüfen. Die Darunavir- (und auch Ritonavir-) Verfügbarkeit kann mit dem Absetzen von Johanniskraut ansteigen. Der induzierende Effekt kann noch für mindestens 2 Wochen nach Therapieende von Johanniskraut anhalten.
<b>HMG-COA-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Lovastatin 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 <sub>min</sub> ↑ ≈5,5-10-fach Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2-fach #Darunavir/Ritonavir  Atorvastatin AUC ↑ 290 % <sup>Ω</sup> Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319 % <sup>Ω</sup> Atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg	Soll Atorvastatin gleichzeitig mit geboostertem Darunavir angewendet werden, empfiehlt sich für Atorvastatin eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten kann die Atorvastatin-Dosis dann allmählich erhöht werden.
Pravastatin 40 mg Einzeldosis	Pravastatin AUC ↑ 81 % <sup>¶</sup> Pravastatin C <sub>min</sub> ND Pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63 % <sup>¶</sup> eine bis zu 5-fache Erhöhung wurde bei einer kleineren Untergruppe der Studienteilnehmer beobachtet	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und 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 <sub>max</sub> ↑ 144% basierend auf publizierten Daten mit Darunavir/ Ritonavir	

# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

	Rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup> Rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> Rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg	Ist eine gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin und geboostertem Darunavir erforderlich, so wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis von Rosuvastatin zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
<b>ANDERE LIPID-MODIFIZIERENDE ARZNEIMITTEL</b>		
Lomitapid	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass geboostertes Darunavir bei gleichzeitiger Anwendung die Exposition von Lomitapid erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Ranitidin 150 mg zweimal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C <sub>min</sub> ↔ #Darunavir C <sub>max</sub> ↔	Geboostertes Darunavir kann gleichzeitig mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Nicht untersucht. Die Verfügbarkeit dieser Immunsuppressiva erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von 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.
<b>INHALATIVE BETA-AGONISTEN</b>		
Salmeterol	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterol und geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Salmeterol ansteigen.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und geboostertem Darunavir wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie, führen.
<b>NARKOTIKA / BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT</b>		
Methadon individuelle Dosis von 55 mg bis 150 mg einmal täglich	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C <sub>min</sub> ↓ 15 % R(-) Methadon C <sub>max</sub> ↓ 24 %	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn eine gemeinsame Gabe mit geboostertem Darunavir begonnen wird. Dennoch kann bei gemeinsamer Anwendung über einen längeren Zeitraum eine

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

	Im Gegensatz dazu kann Darunavir/Cobicistat die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen (siehe Fachinformation von Cobicistat).	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 von 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 Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann geboostertes Darunavir die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von geboostertem Darunavir mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Drospirenon Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg einmal täglich)	Drospirenon AUC ↑ 58% <sup>€</sup> Drospirenon $C_{min}$ ND <sup>€</sup> Drospirenon $C_{max}$ ↑ 15% <sup>€</sup> Ethinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup> Ethinylestradiol $C_{min}$ ND <sup>€</sup> Ethinylestradiol $C_{max}$ ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> mit Darunavir/Cobicistat	Bei gleichzeitiger Anwendung von Darunavir mit einem Drospirenon-haltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Ethinylestradiol Norethisteron 35 µg/1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> Ethinylestradiol $C_{min}$ ↓ 62% <sup>β</sup> Ethinylestradiol $C_{max}$ ↓ 32% <sup>β</sup> Norethisteron AUC ↓ 14% <sup>β</sup> Norethisteron $C_{min}$ ↓ 30% <sup>β</sup> Norethisteron $C_{max}$ ↔ <sup>β</sup> mit Darunavir/Ritonavir	Bei gleichzeitiger Anwendung von estrogenhaltigen Kontrazeptiva und geboostertem Darunavir sind alternative oder zusätzliche Methoden der Empfängnisverhütung zu empfehlen. Patienten, die Estrogene als Hormonersatztherapie anwenden, sollten klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels überwacht werden.
<b>OPIOIDANTAGONIST</b>		
Naloxegol	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert.
<b>-5-(PDE-5-)HEMMER</b>		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion	In einer Interaktionsstudie # ergaben sich vergleichbare Sildenafil-Verfügbarkeiten bei einer Einzeldosis von	Die Kombination von Avanafil und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filtabletten

**ratiopharm**

Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	100 mg Sildenafil allein und einer Einzeldosis von 25 mg Sildenafil mit gleichzeitiger Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir.	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 Stunden und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Stunden.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und geboostertem Darunavir kann die Plasmakonzentration von Sildenafil oder Tadalafil ansteigen. (CYP3A-Inhibition)	Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zusammen mit geboostertem Darunavir wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes 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.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Omeprazol 20 mg einmal täglich	#Darunavir AUC ↔ #Darunavir C <sub>min</sub> ↔ #Darunavir C <sub>max</sub> ↔	Geboostertes Darunavir kann gleichzeitig mit Protonenpumpenhemmern ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Nicht untersucht. Sedativa/Hypnotika werden weitgehend über CYP3A metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung mit geboostertem Darunavir kann zu einem beträchtlichen Konzentrationsanstieg dieser Arzneimittel führen.  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.	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.  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.

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Midazolam (oral) Triazolam		Die gleichzeitige Anwendung von Triazolam oder oral eingenommenem Midazolam und geboostertem Darunavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION</b>		
Dapoxetin	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit geboostertem Darunavir ist kontraindiziert.
<b>UROLOGIKA</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Nicht untersucht.	Mit Vorsicht anwenden. Es ist auf Nebenwirkungen von Fesoterodin oder Solifenacin zu achten; eine Dosisreduktion von Fesoterodin oder Solifenacin kann notwendig sein.

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

† Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Darunavir mit 100 mg Ritonavir und anderen HIV-PIs (z. B. (Fos)amprenavir, Nelfinavir und Tipranavir) sind bei HIV-Patienten nicht erwiesen.

Entsprechend den derzeitigen 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 Schwangerschaftsausgänge 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 übergeht. 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 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).

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## 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 Schwindel 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, Immunkonstitutionssyndrom, Thrombozytopenie, Osteonekrose, Diarrhö, Hepatitis und Pyrexie.

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

### 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

### Nebenwirkungen von Darunavir/Ritonavir aus klinischen Studien und nach Markteinführung

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
Gelegentlich	Herpes simplex
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Gelegentlich Selten	Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie Eosinophilie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Immunkonstitutionssyndrom, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit



# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

<i>Endokrine Erkrankungen</i>	
Gelegentlich	Hypothyreose, TSH-Blutspiegel erhöht
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig Gelegentlich	Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie Gicht, Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Insulinresistenz, vermindertes HDL, vermehrter Appetit, Polydipsie, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig Gelegentlich Selten	Schlaflosigkeit Depression, Desorientiertheit, Angstzustände, Schlafstörungen, anomale Träume, Alpträume, verminderte Libido Verwirrheitszustände, Stimmungsveränderung, Unruhe
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig Gelegentlich Selten	Kopfschmerz, periphere Neuropathie, Schwindel Lethargie, Parästhesie, Hypästhesie, Dysgeusie, Aufmerksamkeitsstörung, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Schläfrigkeit Synkope, Krampfanfall, Ageusie, Störungen des Schlafrhythmus
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich Selten	Konjunktivale Hyperämie, trockenes Auge Sehstörung
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Gelegentlich	Drehschwindel
<i>Herzerkrankungen</i>	
Gelegentlich Selten	Myokardinfarkt, Angina pectoris, im Elektrokardiogramm verlängertes QT-Intervall, Tachykardie Akuter Myokardinfarkt, Sinusbradykardie, Palpitationen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Hypertonie, Erröten

# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich Selten	Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Reizungen im Rachen Rhinorrhö
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten	Diarrhö Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, erhöhte Amylase im Blut, Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, Flatulenz Pankreatitis, Gastritis, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatitis, Würgereiz, Mundtrockenheit, abdominale Beschwerden, Obstipation, erhöhte Lipase, Aufstoßen, Empfindungsstörung im Mund Stomatitis, Hämatemesis, Cheilitis, trockene Lippen, belegte Zunge
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig Gelegentlich	Alaninaminotransferase erhöht Hepatitis, zytolytische Hepatitis, Steatosis hepatis, Hepatomegalie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-glutamyltransferase erhöht
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag), Pruritus Angioödem, generalisierter Hautausschlag, allergische Dermatitis, Urtikaria, Ekzem, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß, Alopezie, Akne, trockene Haut, Nagelpigmentierung DRESS, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Dermatitis, seborrhoische Dermatitis, Hautläsionen, Xerodermie Toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematöse Pustulose
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Gelegentlich Selten	Myalgie, Osteonekrose, Muskelspasmen, Muskelschwäche, Arthralgie, Extremitätenschmerzen, Osteoporose, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut Muskuloskelettale Steifigkeit, Arthritis, Gelenksteifigkeit
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Gelegentlich Selten	Akutes Nierenversagen, Nierenversagen, Nephrolithiasis, erhöhtes Kreatinin im Blut, Proteinurie, Bilirubinurie, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie Verminderte renale Kreatinin-Clearance
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Gelegentlich	Erektile Dysfunktion, Gynäkomastie

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Asthenie, Ermüdung (Fatigue)
Gelegentlich	Pyrexie, Thoraxschmerz, peripheres Ödem, allgemeines Unwohlsein, Hitzegefühl, Reizbarkeit, Schmerz
Selten	Schüttelfrost, anomales Gefühl, Xerosis

## Beobachtete Nebenwirkungen aus klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat bei Erwachsenen

MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Häufig Gelegentlich	(Arzneimittel-) Überempfindlichkeit 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 Häufig Gelegentlich	Diarrhö, Übelkeit Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht Akute Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig Gelegentlich	Leberenzyme erhöht Hepatitis*, zytolytische Hepatitis*

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

<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	Toxische epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematöse 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.

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

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

### *Metabolische Parameter*

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

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## *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 variabler 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 Kindern und Jugendlichen 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 Kinder und Jugendliche 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 Kinder und Jugendliche zwischen 3 bis < 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 20 kg (16 Teilnehmer von 15 kg bis < 20 kg), die Darunavir Suspension zum Einnehmen zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zweimal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten.
- 12 ART-naive HIV-1-infizierte pädiatrische Patienten zwischen 12 und 17 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht, die Darunavir Tabletten zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

## *Sonstige spezielle Patientengruppen*

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

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

## *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

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

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Zu einer akuten Überdosierung von Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir beim Menschen liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Einzeldosen von bis zu 3.200 mg Darunavir als Lösung zum Einnehmen 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 von Darunavir gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung von Darunavir besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, wie z. B. Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Aufgrund der hohen Proteinbindung von Darunavir erscheint eine Dialyse in Bezug auf eine signifikante Entfernung des Wirkstoffs wenig hilfreich.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease ( $K_D$ -Wert von  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Es hemmt selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polypeptide in virusinfizierten Zellen und verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel.

#### Antivirale Aktivität *in-vitro*

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

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

#### Resistenz

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

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

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

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

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

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

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

	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, n (%)	55 (16,0 %)	65 (22,1 %)	54 (18,2 %)	31 (10,4 %)
Rebound				
Viruslast nie supprimiert	39 (11,4 %) 16 (4,7 %)	11 (3,7 %) 54 (18,4 %)	11 (3,7 %) 43 (14,5 %)	16 (5,4 %) 15 (5,0 %)
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und gepaarten Studienbeginn/Endpunkt-Genotypen, die am Endpunkt Mutationenb entwickelten, 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 zeigten, n/N				
PI				
Darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
Amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
Atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
Indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
Lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
Saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
Tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

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

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

## Kreuzresistenz

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

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

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

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

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

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse der ARTEMIS-Studie:

ARTEMIS						
	Woche 48a			Woche 96b		
Behandlungserfolg	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	Behandlungs- unterschied (95%-Konfi- denzintervall der Differenz)
HIV-1-RNA >50 Kopien/ml <sup>c</sup> Alle Patienten	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Mit Baseline HIV-RNA	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
< 100.000 Mit Baseline HIV-RNA	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
≥ 100.000 Mit Baseline CD4+-Zellzahl < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Mit Baseline CD4+-Zellzahl ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Mittlere CD4+-Zell- zahl: Veränderung gegenüber Base- line (x10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

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

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

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

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

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



# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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

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

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

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

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

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

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

<sup>d</sup> Differenz der Mittelwerte

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

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma, unter 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-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filtabletten

**ratiopharm**

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

## Kinder und Jugendliche

*ART-naive pädiatrische Patienten von 12 bis < 18 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht*

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

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

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

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

Für zusätzliche Ergebnisse aus klinischen Studien bei ART-vorbehandelten erwachsenen Patienten sowie pädiatrischen Patienten siehe die Fachinformationen anderer Stärken von Darunavir Tabletten und 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

## Schwangerschaft und postpartale Phase

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

## Resorption

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

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filtabletten

**ratiopharm**

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

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

## Verteilung

Darunavir wird zu ca. 95 % an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das  $\alpha$ 1-saure Glykoprotein im Plasma.

Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen von Darunavir bei alleiniger Gabe  $88,1 \pm 59,0$  l (Mittelwert  $\pm$  SD); zusammen mit 100 mg Ritonavir 2 x 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 <sup>14</sup>C-Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir überwiegend auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten allesamt eine Aktivität, die um mindestens das Zehnfache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

## Elimination

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

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

## Besondere Patientengruppen

### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir zweimal täglich eingenommen bei 74 therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen 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 Kindern und Jugendlichen von 3 bis < 6 Jahren und mit mindestens 15 kg bis < 20 kg Körpergewicht zeigte, dass die verabreichten gewichtsbasierten Dosen zu einer vergleichbaren systemischen Verfügbarkeit von Darunavir wie bei Erwachsenen, die Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, führte (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Darunavir in Kombination mit Ritonavir einmal täglich eingenommen bei 12 ART-naiven Kindern und Jugendlichen 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 < 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 Kindern und Jugendlichen 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 Kinder und Jugendliche mit mindestens 15 kg

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Körpergewicht, die ART-naiv sind, oder für behandlungserfahrene Kinder und Jugendliche, 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  $\geq 65$ ) (siehe Abschnitt 4.4). Es lagen jedoch nur begrenzte Daten für Patienten über 65 Jahre vor.

## Geschlecht

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

## Nierenfunktionsstörungen

Aus einer Stoffbilanz-Studie mit <sup>14</sup>C-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7% der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

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

## Leberfunktionsstörungen

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 leichten (Child-Pugh-Klasse A, n=8) oder mäßigen (Child-Pugh-Klasse B, n=8) Leberfunktionsstörungen 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 von schweren Leberfunktionsstörungen 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 $\pm$ SD)	2. Trimenon der Schwangerschaft (n=12) <sup>a</sup>	3. Trimenon der Schwangerschaft (n=12)	Postpartale Phase (6-12 Wochen) (n=12)
C <sub>max</sub> <sup>c</sup> , ng/ml	4.668 $\pm$ 1.097	5.328 $\pm$ 1.631	6.659 $\pm$ 2.364
AUC <sub>12h</sub> <sup>c</sup> , ng x h/ml	39.370 $\pm$ 9.597	45.880 $\pm$ 17.360	56.890 $\pm$ 26.340
C <sub>min</sub> <sup>c</sup> , ng/ml <sup>b</sup>	1.922 $\pm$ 825	2.661 $\pm$ 1.269	2.851 $\pm$ 2.216

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

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

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 x h/ml	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
$C_{min}$ , ng/ml <sup>a</sup>	1.248 ± 542	1.075 ± 594	1.473 ± 1.141

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 x 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 toxikologische Studien wurden mit Darunavir allein 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 begrenzte 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 war 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 gleichen Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in Kombination mit Ritonavir bei Mäusen eine Teratogenität. Die Expositionen lagen jeweils unterhalb des humantherapeutischen Bereichs bei der empfohlenen klinischen Dosierung. In einer Untersuchung zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten führte Darunavir sowohl mit als auch ohne Ritonavir zu einer vorübergehenden Abnahme des Zuwachses an Körpergewicht bei den Nachkommen vor der Entwöhnung, und es kam zu einem verspäteten Öffnen der Augen und Ohren. In Kombination mit Ritonavir verursachte Darunavir eine Abnahme der Zahl an Jungtieren, die den Schreckreflex an Tag 15 der Laktation zeigten, und zu einer verminderten Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte ausgelöst über die Aufnahme der aktiven Substanz über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.-26. Lebenstag erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebenstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebenstagen war die Exposition vergleichbar mit der bei 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 Kindern 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  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Copovidon  
Crospovidon Typ B  
Calciumhydrogenphosphat  
Magnesiumstearat

*Tablettenüberzug:*

Poly(vinylalkohol)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Eisen(III)-oxid

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flaschen: 2 Jahre  
Blisterpackungen: 2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen: Nicht über 30 °C lagern.  
Flaschen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ACL/PVC-Aluminium-Blisterpackungen zu je 10, 30, 60, 90 oder 100 Filmtabletten.  
Perforierte PVC/ACL/PVC-Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen zu je 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 oder 100 x 1 Filmtablette.

Weißer HDPE-Flasche mit kindergesichertem PP-Verschluss mit oder ohne Trockenmittel zu je 30, 90 (3 x 30) oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

---

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

---

ratiopharm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

98365.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Oktober 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



# Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

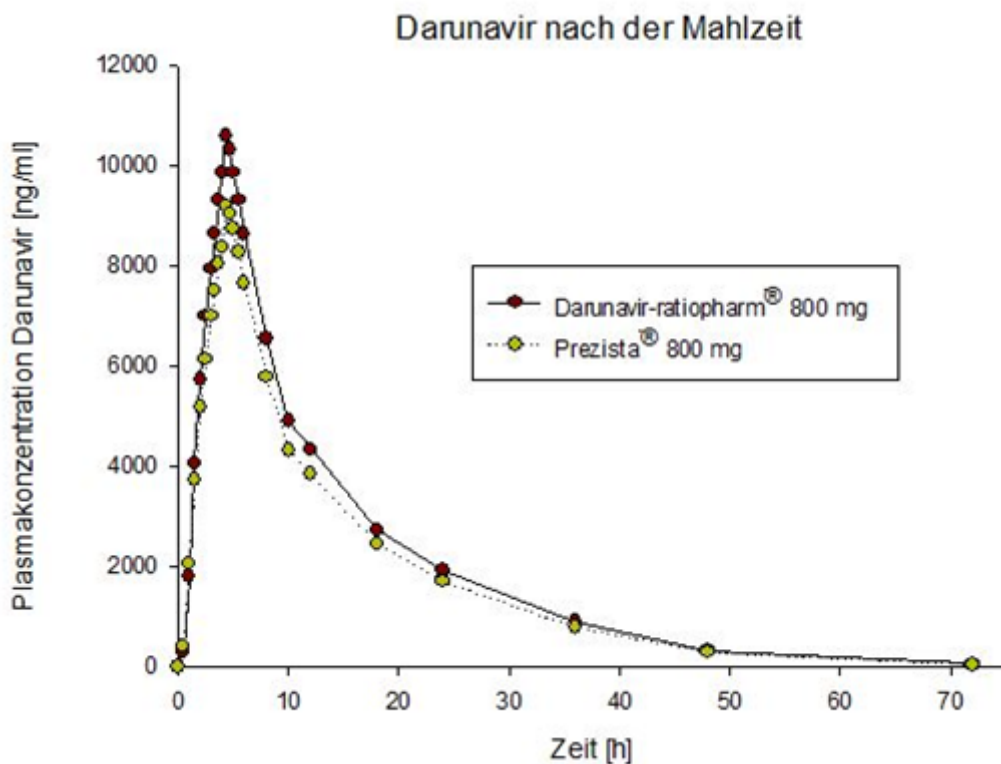
*Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten* wurden 2016 einer Bioäquivalenzstudie unterzogen. Die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat *Prezista® 800 mg Filmtabletten* wurde an 56 Probanden durchgeführt.

### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Darunavir** nach Einmalgabe (nach der Mahlzeit) von 1 Filmtablette *Darunavir-ratiopharm® 800 mg* bzw. Referenzpräparat *Prezista® 800 mg*:

	<i>Darunavir-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten</i> (MW)	<i>Prezista® 800 mg Filmtabletten</i> (MW)
$C_{\max}$ [ng/ml]	11.052,105	9.520,479
$t_{\max}$ [h]	4.103	4.326
$AUC_{0-t}$ [h x ng/ml]	131.065,476	113.385,364

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-t}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW geometrischer Mittelwert



Mittelwerte der Plasmakonzentration von **Darunavir** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Darunavir-ratiopharm® 800 mg* bzw. *Prezista® 800 mg*.

---

# Darunavir-ratiopharm<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten

---

ratiopharm

## Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Darunavir-ratiopharm*<sup>®</sup> 800 mg *Filmtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat *Prezista*<sup>®</sup> 800 mg *Filmtabletten* beträgt bei Gabe nach einer Mahlzeit **115,59 %** ( $AUC_{0-t}$ ) (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und  $C_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.