

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREZISTA 300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 325.23 mg darunavir etanolata karşılık gelen 300 mg darunavir içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet 1.375 mg günbatımı sarısı FCF (E110) içerir

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "300 mg" ve diğer yüzünde "TMC114" baskısı olan oval biçimli turuncu tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PREZISTA yetişkin hastalardaki insan immün yetersizlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde, düşük doz ritonavir (PREZISTA/ritonavir) ve diğer antiretroviral ajanlarla kombine kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

HIV enfeksiyonunda deneyimli doktorlar tarafından tedaviye başlanmalıdır. PREZISTA ile tedavinin başlatılmasından sonra hastalara doktorlarının talimatı olmaksızın dozajı değiştirmemeleri veya ilacı kesmemeleri önerilmelidir.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

PREZISTA, her zaman, bir farmakokinetik güçlendirici olarak düşük doz ritonavir ile ve diğer antiretroviral ürünlerle kombine edilerek oral yolla (ağızdan) verilmelidir. Bu nedenle, PREZISTA/ritonavir ile tedaviye başlamadan önce ritonavirin Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır.

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olan yetişkin hastalar

Önerilen doz rejimi günde iki defa 100 mg ritonavir ile birlikte günde iki defa 600 mg yemeklerle birlikte alınmasıdır. PREZISTA 300 mg tabletler, günde iki kez 600 mg rejimine başlamak için kullanılabilir.

ART deneyimi olan, darunavir direnciyle ilişkili olmayan mutasyon gösteren (DRV-RAMlar)* ve plazma HIV-1 RNA<100,000 kopya/ml ve CD4+ hücre sayımı ≥ 100 hücre $\times 10^6/l$ olan hastalarda günlük tek doz olarak 100 mg ritonavir ile birlikte günlük tek doz olarak 800 mg yemeklerle birlikte alınabilir (PREZISTA 400 mg Tablet için lütfen Kısa Ürün Bilgisine bakınız).

* DRV-RAMlar: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, I84V ve L89V

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olmayan yetişkin hastalar

ART deneyimi olmayan yetişkin hastalarda doz önerileri için PREZISTA 400 mg Tablet'in Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Uygulama şekli:

Hastalar, PREZISTA'nın yemekten sonraki 30 dakika içerisinde düşük doz ritonavir ile birlikte alınması hakkında bilgilendirilmelidir. Besinlerin türü darunavire maruz kalımı etkilemez (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Unutulan doz için öneri

Eğer PREZISTA ve/veya ritonavir'in günlük tek dozu alınması gereken zamanda unutulduğunda 6 saat içinde hatırlanırsa, reçetelenen PREZISTA ve ritonavir dozunun yiyeceklerle birlikte mümkün olduğu kadar çabuk alınması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Eğer alınması gereken zamandan 6 saat sonra farkedilirse, unutulmuş doz alınmamalıdır ve hasta olağan doz takvimine kaldığı yerden devam etmelidir.

Bu kılavuz, ritonavir varlığında darunavirin 15 saat yarılanma ömrünü esas almaktadır ve önerilen doz aralığı yaklaşık 12 saattir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Darunavir hepatik sistem tarafından metabolize edilir. Hafif (Child-Pugh Sınıf A) ila orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, PREZISTA bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir. Ciddi karaciğer yetmezliği darunavire maruziyetin artışı ve güvenlik profilinin kötüleşmesiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle, PREZISTA ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (Child-Pugh Sınıf C) (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

PREZISTA 3 yaşın veya 15 kg vücut ağırlığının altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3). 12 yaşın veya 40 kg vücut ağırlığının altındaki çocuklar için doz önerisi yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Bu popülasyona dair bilgiler kısıtlı olduğundan, PREZISTA bu yaş grubunda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Hamilelik ve doğum sonrası:

Darunavir/ritonavir için hamilelik ve doğum sonrası dönemde herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. PREZISTA hamilelikte ancak potansiyel yarar potansiyel riske ağır basıyorsa kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.6 ve 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

PREZISTA, darunavire ya da 6.1 bölümünde listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara verilmemelidir.

Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) kontrendikedir.

PREZISTA ile düşük doz ritonavir kombinasyonunun rifampisin ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Lopinavir/ritonavir kombinasyon ürününün PREZISTA ile beraber kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

PREZISTA alınırken St John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ile, klirens açısından CYP3A'ya büyük oranda bağlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkilendirildiği etkin maddelerle birlikte uygulanması kontrendikedir. Bu etkin maddeler arasında;

- Antiaritmik/antianginal ilaçlar (amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemik lidokain),
- Alfuzosin (alfa 1-adrenoreseptör antagonisti),
- Antihistaminikler (astemizol, terfenadin),
- Böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında kolşisin (gut ilacı) (bkz. Bölüm 4.5),
- Ergot türevleri (örneğin; dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin),
- Gastrointestinal motilite ajanları (sisaprid),
- Nöroleptikler/antipsikotikler (pimozid, ketiapin, sertindol) (bkz. Bölüm 4.5),
- Sedatif/hipnotikler [triazolam, ağızdan alınan midazolam (parenteral olarak alınan midazolam için tedbir olarak, bkz. Bölüm 4.5)],
- Sildenafil (pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanıldığında), avanafil (PDE-5 inhibitörleri),
- HMG-KoA redüktaz inhibitörleri (simvastatin ve lovastatin) (bkz. Bölüm 4.5).
- Antitrombotikler (tikagrelor) (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedaviyle etkili viral supresyonun cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmışsa da, küçük bir risk göz ardı edilememektedir.

Virolojik cevabın düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Virolojik başarısızlık veya virolojik cevabın kaybı durumunda, direnç testi yapılmalıdır.

PREZISTA, her zaman bir farmakokinetik güçlendirici olarak düşük doz ritonavir ile birlikte ve diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine şekilde ağız yoluyla verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2). Ritonavir dozunun Bölüm 4.2’de tavsiye edilenden daha yükseğe çıkarılması darunavir konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde etkilememiştir ve önerilmez.

Darunavir ağırlıklı olarak alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. Bu protein bağlanması, bağlanma saturasyonu için konsantrasyona bağlıdır. Bu nedenle, alfa-1 asit glikoproteine yüksek oranda bağlanan tıbbi ürünün protein yer değiştirmesi göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.5).

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olan hastalar - günlük tek doz:

ART deneyimi olan hastalarda PREZISTA ile günde bir kez düşük doz ritonavirin kombinasyonu bir veya birden fazla darunavir direnciyle ilişkili mutasyon gösteren (DRV-RAM) veya HIV-1RNA \geq 100.000 kopya/ml veya CD4+ hücre sayımı <100 hücre x 10⁶/l olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2). \geq 2 Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri(NRTI) dışındaki optimize edilmiş arkaplan rejimiyle (OBR) kombinasyonlar bu popülasyonda çalışılmamıştır. B dışında HIV-1 suşları bulunan hastalar için sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon:

PREZISTA’nın 3 yaşın veya 15 kg vücut ağırlığının altındaki pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.3).

Hamilelik:

PREZISTA hamilelikte ancak potansiyel yarar potansiyel riske ağır basıyorsa kullanılabilir. Beraberinde bir ilaç kullanan hamile hastalarda darunavir maruziyeti daha da azalabileceğinden dikkat edilmelidir.

Yaşlılar:

PREZISTA'nın 65 yaş ve üzerindeki hastalarda kullanımına ilişkin mevcut bilgiler sınırlı olduğundan, karaciğer fonksiyonlarında azalma ve eşzamanlı başka bir hastalık ya da diğer tedavilerin çok daha sık görülme olasılığı nedeniyle, yaşlı hastalarda PREZISTA uygulamasında dikkatli davranılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Ciddi cilt reaksiyonları:

Darunavir/ritonavir klinik geliştirme programı (N=3,063) sırasında, hastaların %0.4'ünde ateş ve/veya transaminaz artışının eşlik edebileceği ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. DRESS (İlaça Bağlı Döküntü ile birlikte Eozinofili ve Sistemik Semptomlar) ve Stevens-Johnson Sendromu nadiren (<%0.1) ve pazarlama sonrası deneyim sırasında toksik epidermal nekroliz ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz bildirilmiştir. Ciddi cilt reaksiyonu belirti veya semptomları gelişmesi halinde PREZISTA tedavisini hemen kesiniz. Bunlar, şiddetli döküntü veya ateşlenmenin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık, halsizlik, kas veya eklem ağrıları, içi sıvı dolu kabartılar, oral lezyonlar, konjunktivit, hepatit ve/veya eozinofiliyi içermektedir fakat bunlarla sınırlı değildir.

Döküntü, PREZISTA olmadan raltegravir veya raltegravir olmadan PREZISTA alan hastalara göre PREZISTA+raltegravir rejimi ile tedavi gören deneyimli hastalarda daha sık meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Darunavir bir sülfonamid kısmı içermektedir. PREZISTA, bilinen sülfonamid alerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hepatotoksisite:

PREZISTA kullanımında ilaçla indüklenen hepatit (örneğin, akut hepatit, sitolitik hepatit) bildirilmiştir. Klinik geliştirme programı (N=3,063) sırasında, PREZISTA/ritonavir ile kombine antiretroviral tedavi gören hastaların %0.5'inde hepatit bildirilmiştir. Kronik aktif hepatit B veya C dahil önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonları içeren karaciğer fonksiyon anormalileri için artmış risk söz konusudur. Hepatit B veya C için eşlik eden antiviral terapi uygulanması durumunda, bu tıbbi ürünler için lütfen ilgili ürün bilgilerine bakınız.

PREZISTA/ritonavir ile tedaviye başlanmadan önce uygun laboratuvar testleri gerçekleştirilmeli ve hastalar tedavi süresince izlenmelidir. Altta yatan kronik hepatit, siroz hastalığı bulunan hastalarda veya özellikle PREZISTA/ritonavir ön tedavisinin ilk birkaç ayı esnasında transaminaz yükselmesi olan hastalarda artan AST/ALT takibi düşünülmelidir.

PREZISTA/ritonavir kullanan hastalarda yeni veya kötüleşen karaciğer fonksiyon bozukluğu (klinik açıdan anlamlı karaciğer enzimleri artışı ve/veya halsizlik, anoreksi, mide bulantısı, sarılık, koyu idrar, karaciğerde hassasiyet, hepatomegali gibi semptomlar dahil) kanıtı varsa, gecikmeden tedaviye ara verilmesi veya bırakılması düşünülmelidir.

Bir arada başka hastalıkları da olan bireyler:

Karaciğer yetmezliği:

Altta yatan ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda PREZISTA'nın güvenilirlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir ve bu nedenle, PREZISTA ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Serbest darunavir plazma konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak, hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel önlemler veya doz ayarlaması gerekmemektedir. Darunavir ve ritonavirin her ikisi de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, bunların hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla önemli ölçüde atılması olası değildir. Bu nedenle, bu hastalarda özel önlem veya doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Hemofili hastaları:

Proteaz inhibitörleri (PI'ları) ile tedavi edilen hemofili tip A ve B hastalarında, spontan deri hematomları ve hemartroz dahil olmak üzere kanama artışı olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda ek faktör VIII verilmiştir. Bildirilen olguların yarısından fazlasında PI tedavisi sürdürülmüş ya da tedavinin bırakılmış olması durumunda tedaviye yeniden başlanmıştır. Etki mekanizması açıklanmamış olmakla

birlikte, nedensel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hemofili hastalarında kanama artışı olasılığı konusunda dikkatli davranılmalıdır.

Diabetes mellitus/Hiperglisemi:

PI'lar dahil antiretroviral tedavi uygulanan hastalarda, yeni başlangıçlı diabetes mellitus, hiperglisemi ya da var olan diabetes mellitus'un ağırlaştığı bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında hipergliseminin ciddi olduğu ve bazı olgularda aynı zamanda ketoasidozla da ilişkili olduğu saptanmıştır. Pek çok hastada, bazıları diabetes mellitus ya da hiperglisemi gelişimiyle ilişkili ajanlarla tedavi gerektiren, durumu karmaşıklaştıran tıbbi bozukluklar mevcuttu.

Yağ dağılımında değişiklik ve metabolik bozukluklar:

HIV ile enfekte olan hastalarda kombine antiretroviral tedavisi vücut yağ dağılımında oluşan değişikliklerle (lipodistrofi) bağlantılı bulunmuştur. Bu olayların uzun dönemdeki sonuçları henüz bilinmemektedir. Mekanizmaya ilişkin bilgiler tamamlanmamıştır. Viseral lipomatozis ile PI'lar ve lipoatrofi ile Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitör (NRTI)'leri arasında bir bağlantı olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Yüksek lipodistrofi riski ileri yaş gibi bireysel faktörlerle, uzun süreli antiretroviral tedavi gibi ilaçla ilişkili faktörlerle ve eşlik eden metabolik bozukluklar ile bağlantılıdır. Klinik muayene, yağ yeniden dağılımının fiziksel belirtileri açısından yapılan değerlendirmeyi içermelidir. Açlık serum lipidleri ve kan glukozu ölçümleri dikkate alınmalıdır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun biçimde tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Osteonekroz:

Etiyoloji multifaktöriyel kabul edilse de (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, ciddi immünosupresyon, yüksek vücut kitle indeksi dahil), osteonekroz vakaları özellikle ileri derece HIV hastalarında ve/veya uzun dönem kombine antiretroviral tedaviye (KART) maruz kalan hastalarda rapor edilmiştir. Hastaların eklem ağrısı ve acısı, eklem sertliği veya hareket etmede güçlük çekmeleri durumunda doktora başvurmaları önerilir.

İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu:

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlatılması sırasında ciddi immün yetersizliği olan HIV ile enfekte olmuş hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların ağırlaşmasına neden olabilir. Tipik olarak bu tip reaksiyonlar KART'ın başlatıldığı ilk haftalar ya da aylarda gözlenmektedir. İlgili örnekler arasında sitomegalovirüs retiniti, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii* olarak da bilinir) pnömonisi yer almaktadır. Her bir enflamatuvar belirti değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır. Ayrıca, herpes simpleks ve herpes zoster reaktivasyonu düşük doz ritonavirle uygulanan PREZISTA'lı klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da oluştuğu bildirilmiştir (Graves hastalığı gibi); ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Tıbbi ürünlerle etkileşim:

Etkileşim çalışmalarının pek çoğu, önerilenden daha düşük darunavir dozlarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünler üzerindeki etkiler az tahmin edilebilir ve güvenliliğin klinik olarak izlenmesi gerekebilir. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler hakkında kapsamlı bilgi almak için Bölüm 4.5'e bakınız.

Efavirenzin günde PREZISTA/ritonavir 800/100 mg ile kombinasyonu optimalin altında darunavir C_{min} 'e neden olabilir. Efavirenz, PREZISTA/ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılırsa PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki kere rejimi kullanılmalıdır. PREZISTA 600 mg tabletleri için Kısa Ürün Bilgilerine bakın (bkz. Bölüm 4.5).

Yaşamı tehdit eden ve ölümcül ilaç etkileşimleri, CYP3A ve P-glikoprotein'in güçlü inhibitörleriyle ve kolşisin ile tedavi edilen hastalarda rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

PREZISTA tabletlerinde, alerjik reaksiyona neden olabilecek günbatımı sarısı FCF (E110) bulunur.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Darunavir ve ritonavir CYP3A, CYP2D6 ve P-gp'nin inhibitörleridir. Darunavir ve ritonavirin birincil olarak CYP3A4 ve/veya CYP2D6 ile metabolize edilen veya P-gp ile taşınan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu tip tıbbi ürünlere sistemik maruz kalımda artışa yol açabilir ve bunların kendi terapötik etkisini ve istenmeyen reaksiyonlarını arttırabilir veya süresini uzatabilir.

Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, klirens açısından CYP3A'ya büyük ölçüde bağlı olan ve artmış sistemik maruz kalımın ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkilendirilen tıbbi ürünlerle kombine edilmemelidir (dar terapötik indeks) (bkz. Bölüm 4.3).

Ritonavir ile sağlanan genel farmakokinetik güçlenme etkisi, 600 mg darunavirin tek bir dozu günde iki kez 100 mg ritonavir ile birlikte ağız yoluyla uygulandığında darunavirin sistemik maruz kalımında yaklaşık 14 katlık bir artıştır. Dolayısıyla, PREZISTA bir farmakokinetik güçlendirici olarak yalnızca düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Sitokrom CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerin bir karışımını kullanan bir klinik çalışma, PREZISTA/ritonavir varlığında CYP2C9 ve CYP2C19'un aktivitelerinde artış ve CYP2D6'nın aktivitesinde inhibisyon göstermiştir. Darunavir ve ritonavirin esas olarak CYP2D6 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle (örn., flekainid, propafenon, metoprolol) birlikte uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açarak bunların kendi terapötik etkisini ve istenmeyen reaksiyonlarını arttırabilir veya süresini uzatabilir. Darunavir ve ritonavirin esas olarak CYP2C9 (örn., varfarin) ve CYP2C19 (örn., metadon) ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması bu tip tıbbi ürünlere sistemik maruz kalımda azalmaya yol açabilir ve onların terapötik etkisini azaltabilir veya süresini kısaltabilir.

CYP2C8 üzerindeki etki sadece *in vitro* koşullarda çalışılmışsa da, darunavir ve ritonavirin esas olarak CYP2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle (örn., paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) birlikte uygulanması bu tip tıbbi ürünlere sistemik maruz

kalımda azalmaya yol açabilir ve onların terapötik etkisini azaltabilir veya süresini kısaltabilir.

Darunavir/ritonavire maruz kalımı etkileyen tıbbi ürünler

Darunavir ve ritonavir CYP3A ile metabolize edilir. CYP3A aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin darunavir ve ritonavir klirensini arttırması beklenir ve bunlar sonuçta darunavir ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açar (örn., rifampisin, sarı kantaron ve lopinavir).

Darunavir ve ritonavirin CYP3A'yı inhibe eden diğer tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, darunavir ve ritonavirin klirensini azaltarak darunavir ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir (bkz. indinavir ve ketokonazol ve klotrimazol gibi sistemik azoller). Bu etkileşimler aşağıdaki etkileşim tablosunda gösterilmektedir.

Etkileşim tablosu

PREZISTA/ritonavir ile antiretroviral ve non-antiretroviral tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmiştir. Henüz belirlenmemiş olan etkileşimler "HB" şeklinde verilmektedir. Her farmakokinetik parametrenin yanında bulunan okun yönü, geometrik ortalama değerin %90 güven aralığına dayanmaktadır ve %80-125 aralığının içinde (\leftrightarrow), altında (\downarrow) ya da üzerinde (\uparrow) anlamındadır.

Etkileşim çalışmalarının bazıları (aşağıdaki tabloda # işareti ile gösteriliyor), önerilen darunavir dozlarından daha düşük dozlar ya da farklı bir doz uygulama rejimiyle yürütülmüştür (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji). Bu nedenle birlikte uygulanan tıbbi ürünler üzerindeki etkiler olduğundan az gösterilmiş olabilir ve ilacın güvenliliğine yönelik klinik izlem yapılması endike olabilir.

DİĞER TIBBİ ÜRÜNLERLE ETKİLEŞİMLER VE DOZ ÖNERİLERİ		
Terapötik alana göre tıbbi ürünler	Etkileşim Geometrik ortalama değerinde değişim (%)	Birlikte uygulamaya yönelik tavsiyeler
HIV ANTİRETROVİRALLER		
İntegriz sarmal transfer inhibitörleri		
Dolutegravir	dolutegravir EAA \downarrow %32	PREZISTA ile birlikte

	dolutegravir C ₂₄ saat %38 dolutegravir C _{maks} ↓ %11 darunavir ↔* * Geçmişteki farmakokinetik verilerle çalışmalar arası karşılaştırmalar yapılarak	uygulanan düşük doz ritonavir ve dolutegravir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Elvitegravir	elvitegravir EAA ↔ elvitegravir C _{min} ↔ elvitegravir C _{maks} ↔ darunavir EAA ↔ darunavir C _{min} %17 darunavir C _{maks} ↔	PREZISTA ile birlikte uygulanan düşük doz ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) elvitegravir ile kombine kullanıldığında, elvitegravir dozu günde bir kez 150 mg olmalıdır.
Raltegravir	Bazı klinik çalışmalarda raltegravirin darunavir plazma konsantrasyonlarında küçük bir azalmaya yol açabileceği izlenimi oluşmuştur.	Mevcut veriler temelinde raltegravirin darunavir plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisinin klinik önem taşımadığı gözükmektedir. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve raltegravir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI)		
Didanosin Günde bir kez 400 mg	Didanosin EAA ↓ %9 Didanosin C _{min} HB Didanosin C _{maks} ↓ %16	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve didanosin

	<p>Darunavir EAA ↔</p> <p>Darunavir C_{min} ↔</p> <p>Darunavir C_{maks} ↔</p>	<p>doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.</p> <p>Didanosinin aç karnına alınması gereklidir; dolayısıyla, yemeklerle birlikte alınan PREZISTA/ritonavir uygulamasından 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır.</p>
<p>Tenofovir disoproksil fumarat</p> <p>Günde bir kez 300 mg</p>	<p>Tenofovir EAA ↑ %22</p> <p>Tenofovir C_{min} ↑ %37</p> <p>Tenofovir C_{maks} ↑ %24</p> <p>#Darunavir EAA ↑ %21</p> <p>#Darunavir C_{min} ↑ %24</p> <p>#Darunavir C_{maks} ↑ %16</p> <p>(↑ tenofovir, renal tübüllerdeki MDR-1 transportu üzerindeki etkiden dolayıdır)</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA tenofovir ile kombine edildiğinde, özellikle altta yatan sistemik ya da renal bozukluğu olan hastalarda veya nefrotoksik ajanlar almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesi endike olabilir.</p>
<p>Abakavir</p> <p>Emtrisitabin</p> <p>Lamivudin</p> <p>Stavudin</p> <p>Zidovudin</p>	<p>Çalışma yapılmamıştır. Primer olarak renal yolla atılan diğer NRTI'ların (zidovudin, emtrisitabin, stavudin, lamivudin) atılım yollarının farklı olmasına ve abakavir metabolizmasında CYP450'nin aracılık etmemesine dayanarak, bu tıbbi bileşikler ile</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, bu NRTI'lar ile doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.</p>

	PREZISTA/düşük doz ritonavir arasında herhangi bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.	
Non-nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)		
Efavirenz Günde bir kez 600 mg	Efavirenz EAA ↑ %21 Efavirenz C _{min} ↑ %17 Efavirenz C _{maks} ↑ %15 #Darunavir EAA ↓ %13 #Darunavir C _{min} ↓ %31 #Darunavir C _{maks} ↓ %15 (↑ Efavirenz, CYP3A inhibisyonu nedeniyle) (↓ Darunavir, CYP3A indüksiyonu nedeniyle)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA efavirenz ile kombinasyon şeklinde verildiğinde, efavirenz maruziyetinde artışa bağlı merkez sinir sistemi toksisitesine yönelik klinik izleme yapılması endike olabilir. Günde bir kez PREZISTA/ritonavir 800/100 mg ile kombinasyon halinde efavirenz, optimalin altında darunavir C _{min} konsantrasyonlarıyla sonuçlanabilir. Eğer efavirenz PREZISTA/ritonavir ile kombinasyon şeklinde kullanılacak ise, günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg doz rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Etravirin Günde iki kez 100 mg	Etravirin EAA ↓ %37 Etravirin C _{min} ↓ %49 Etravirin C _{maks} ↓ %32 Darunavir EAA ↑ %15 Darunavir C _{min} ↔ Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve <u>günde iki kez 200 mg</u> etravirin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Nevirapin Günde iki kez 200 mg	Nevirapin EAA ↑ %27 Nevirapin C _{min} ↑ %47 Nevirapin C _{maks} ↑ %18 #Darunavir konsantrasyonları önceden edinilmiş verilerle uyumluydu. (↑ Nevirapin, CYP3A inhibisyonu nedeniyle)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve nevirapin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Rilpivirin Günde bir kez 150 mg	Rilpivirin EAA ↑ %130 Rilpivirin C _{min} ↑ %178 Rilpivirin C _{maks} ↑ %79 Darunavir EAA ↔ Darunavir C _{min} ↓ %11 Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve rilpivirin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
<i>HIV Proteaz inhibitörleri (PI)- birlikte ek düşük doz ritonavir uygulaması olmaksızın[†]</i>		
Atazanavir Günde bir kez 300 mg	Atazanavir EAA ↔ Atazanavir C _{min} ↑ %52 Atazanavir C _{maks} ↓ %11 #Darunavir EAA ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{maks} ↔ Atazanavir: Atazanavir/ritonavir (günde bir kez 300/100 mg) ve darunavir/ritonavir (günde iki	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve atazanavir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

	<p>kez 400/100 mg) ile kombinasyon halinde atazanavir (günde bir kez 300 mg) karşılaştırması.</p> <p>Darunavir: Darunavir /ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve darunavir/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile kombinasyon halinde atazanavir (günde bir kez 300 mg) karşılaştırması.</p>	
<p>İndinavir Günde iki kez 800 mg</p>	<p>İndinavir EAA ↑ %23 İndinavir C_{min} ↑ %125 İndinavir C_{maks} ↔ #Darunavir EAA ↑ %24 #Darunavir C_{min} ↑ %44 #Darunavir C_{maks} ↑ %11</p> <p>İndinavir: İndinavir/ritonavir (günde iki kez 800/100 mg) ve indinavir/darunavir/ritonavir (günde iki kez 800/400/100 mg) karşılaştırması.</p> <p>Darunavir: Darunavir /ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve darunavir/ritonavir 400/100 mg ile kombinasyon halinde indinavir (günde iki kez 800 mg) karşılaştırması.</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında intolerans gelişmesi halinde, indinavir dozunun günde iki kez 800 mg'dan günde iki kez 600 mg'a düşürülmesi gerekebilir.</p>
<p>Sakinavir Günde iki kez 1.000 mg</p>	<p>#Darunavir EAA ↓ %26 #Darunavir C_{min} ↓ %42</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan</p>

	<p>#Darunavir C_{maks} ↓ %17</p> <p>Sakinavir EAA ↓ %6</p> <p>Sakinavir C_{min} ↓ %18</p> <p>Sakinavir C_{maks} ↓ %6</p> <p>Sakinavir: Sakinavir/ritonavir (günde iki kez 1.000/100 mg) ve sakinavir/darunavir/ritonavir (günde iki kez 1.000/400/100 mg) karşılaştırması.</p> <p>Darunavir: Darunavir /ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve darunavir/ritonavir 400/100 mg ile kombinasyon halinde sakinavir (günde iki kez 1.000 mg) karşılaştırması.</p>	<p>PREZISTA ile sakinavirin kombine edilmesi önerilmemektedir.</p>
<p><i>HIV Proteaz inhibitörleri (PI)- düşük doz ritonavir uygulamasıyla birlikte[†]</i></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir</p> <p>Günde iki kez 400/100 mg</p> <p>Lopinavir/ritonavir</p> <p>Günde iki kez 533/133,3 mg</p>	<p>Lopinavir EAA ↑ %9</p> <p>Lopinavir C_{min} ↑ %23</p> <p>Lopinavir C_{maks} ↓ %2</p> <p>Darunavir EAA ↓ %38[‡]</p> <p>Darunavir C_{min} ↓ %51[‡]</p> <p>Darunavir C_{maks} ↓ %21[‡]</p> <p>Lopinavir EAA ↔</p> <p>Lopinavir C_{min} ↑ %13</p> <p>Lopinavir C_{maks} ↑ %11</p> <p>Darunavir EAA ↓ %41</p> <p>Darunavir C_{min} ↓ %55</p> <p>Darunavir C_{maks} ↓ %21</p> <p>[‡] Doza göre normalize edilmemiş değerler temelinde.</p>	<p>Darunavir maruziyetinde (EAA) %40'lık azalma nedeniyle, kombinasyon için uygun dozlar belirlenmemiştir. Bu nedenle, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombinasyon ürünü lopinavir/ritonavir kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).</p>
<p>CCR5 ANTAGONİSTİ</p>		

Maravirok Günde iki kez 150 mg	Maravirok EAA ↑ %305 Maravirok C _{min} HB Maravirok C _{maks} ↑ %129 Darunavir ve ritonavir konsantrasyonları önceden edinilmiş verilerle uyumluydu.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında, maravirok dozu günde iki kez 150 mg olmalıdır.
ANESTEZİK		
Alfentanil	Çalışılmamıştır. Alfentanil metabolizması CYP3A aracılığında gerçekleşir ve bu nedenle düşük doz ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA ile inhibe olabilir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile eş zamanlı kullanım alfentanil dozunun azaltılmasını gerektirebilir ve gecikmiş veya uzamış solunum sıkıntısı riskleri yönünden takip gerektirir.
ANTIANGİNA/ANTIARİTMİK		
Disopiramid Flekainid Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepriidil Dronedaron	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın antiaritmiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenir (CYP3A inhibisyonu).	Düşük doz ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine uygulandığında dikkatli olunması ve bu antiaritmiklerin terapötik konsantrasyonunun izlenmesi (eğer mevcutsa) önerilir. Düşük doz ritonavirle birlikte uygulanan

Lidokain (sistemik) Kinidin Ranolazin		PREZISTA ile amiodaron, bepridil, dronedaron, sistemik lidokain, kinidin veya ranolazinin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Digoksin Tek doz 0,4 mg	Digoksin EAA ↑ %61 Digoksin C _{min} HB Digoksin C _{maks} ↑ %29 (↑ digoksin, olası bir Pgp inhibisyonu nedeniyle)	Digoksinin dar bir terapötik indekse sahip olması nedeniyle, darunavir/ritonavir tedavisi alan hastalara digoksin verilmesi durumunda, başlangıçta mümkün olan en düşük digoksin dozunun reçetelenmesi önerilmektedir. Hastanın bütünsel klinik durumu değerlendirilmeli ve digoksin dozu, istenilen klinik etkiye ulaşmaya kadar, dikkatle titre edilmelidir.
ANTİBİYOTİK		
Klaritromisin Günde iki kez 500 mg	Klaritromisin EAA ↑ %57 Klaritromisin C _{min} ↑ %174 Klaritromisin C _{maks} ↑ %26 #Darunavir EAA ↓ %13 #Darunavir C _{min} ↑ %1 #Darunavir C _{maks} ↓ %17	Klaritromisin, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Böbrek bozukluğu olan

	PREZISTA/ritonavir ile kombine edildiğinde 14-OH-klaritromisin konsantrasyonları saptanamaz durumdaydı. (↑ klaritromisin, CYP3A inhibisyonu ve olası bir Pgp inhibisyonu nedeniyle)	hastalarda tavsiye edilen doz için klaritromisinin Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Apiksaban Dabigatran eteksilat Rivaroksaban	Çalışılmamıştır. PREZISTA ile bu antikoagülanların birlikte uygulanması antikoagülanın konsantrasyonlarını arttırabilir. (CYP3A ve/veya P-gp inhibisyonu)	PREZISTA ile bu antikoagülanların birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Varfarin	Çalışma yapılmamıştır. Darunavir/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonları etkilenebilir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile varfarin kombine edildiğinde, uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilmektedir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Fenobarbital Fenitoin	Çalışma yapılmamıştır. Fenobarbital ve fenitoinin plazma darunavir konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir (CYP450 enzimlerinin indüksiyonu).	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile bu ürünler kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır.
Karbamazepin Günde iki kez 200 mg	Karbamazepin EAA ↑ %45 Karbamazepin C _{min} ↑ %54	PREZISTA/ ritonavir için doz ayarlaması

	<p>Karbamazepin C_{maks} ↑ %43</p> <p>Darunavir EAA ↔</p> <p>Darunavir C_{min} ↓ %15</p> <p>Darunavir C_{maks} ↔</p>	<p>önerilmemektedir.</p> <p>PREZISTA/ ritonavir ile karbamazepini kombine etme ihtiyacı varsa, hastalar karbamazepine bağlı potansiyel advers olaylar yönüyle izlenmelidir.</p> <p>Karbamazepin konsantrasyonları izlenmeli ve uygun bir yanıt alma amacıyla dozu titre edilmelidir.</p> <p>Edinilen bulgular temelinde, PREZISTA/ ritonavir varlığında, karbamazepin dozunun %25 ile %50 arasında azaltılması gerekebilir.</p>
ANTİDEPRESANLAR		
<p>Paroksetin</p> <p>Günde bir kez 20 mg</p> <p>Sertralin</p> <p>Günde bir kez 50 mg</p> <p>Amitriptilin</p> <p>Desipramin</p>	<p>Paroksetin EAA ↓ %39</p> <p>paroksetin C_{min} ↓ %37</p> <p>paroksetin C_{maks} ↓ %36</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C_{min} ↔</p> <p>#darunavir C_{maks} ↔</p> <p>sertralin EAA ↓ %49</p> <p>sertralin C_{min} ↓ %49</p> <p>sertralin C_{maks} ↓ %44</p> <p>#darunavir EAA ↔</p> <p>#darunavir C_{min} ↓ %6</p> <p>#darunavir C_{maks} ↔</p> <p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile bu antidepresanların eş zamanlı</p>	<p>Düşük doz ritonavir/PREZISTA ile birlikte antidepresanlar uygulanırsa, önerilen yaklaşım, antidepresan yanıtının klinik değerlendirmesine dayalı olarak antidepresan ilacın dozunda titrasyon yapılmasıdır. Ayrıca, bu antidepresanların stabil bir dozunu almakta olan</p>

<p>İmipramin Nortriptilin Trazodon</p>	<p>kullanımı antidepresanın plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>ve düşük doz ritonavir ile birlikte PREZISTA tedavisine başlayan hastalar antidepresan yanıtı yönünden izlenmelidir.</p> <p>Bu antidepresanlar ile birlikte düşük doz ritonavir/ PREZISTA uygulanırken klinik takip önerilir ve antidepresan dozunda ayarlama gerekebilir.</p>
<p>ANTİFUNGALLER</p>		
<p>Vorikonazol</p>	<p>Çalışma yapılmamıştır. Ritonavir, plazma vorikonazol konsantrasyonlarını azaltabilir (ritonavir ile CYP450 enzimlerinin indüksiyonu).</p>	<p>Yarar/risk oranı değerlendirmesi vorikonazol kullanımını doğrulamadığı sürece, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile vorikonazol kombine edilmemelidir.</p>
<p>Ketokonazol Günde iki kez 200 mg</p>	<p>Ketokonazol EAA ↑ %212 Ketokonazol C_{min} ↑ %868 Ketokonazol C_{maks} ↑ %111 #Darunavir EAA ↑ %42 #Darunavir C_{min} ↑ %73 #Darunavir C_{maks} ↑ %21 (CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>Dikkatli olunması gereklidir ve klinik izleme önerilir. Birlikte uygulama gerekli olduğunda, günlük ketokonazol dozu 200 mg'ı geçmemelidir.</p>

Posakonazol	Çalışılmamıştır. PREZISTA antifungalın plazma konsantrasyonlarını arttırabilir (P-gp inhibisyonu) ve posakonazol darunavirin konsantrasyonlarını arttırabilir. (CYP3A inhibisyonu)	Dikkatli olunması gerekir ve klinik takip önerilir.
İtrakonazol	Çalışma yapılmamıştır. İtrakonazol ile darunavir/düşük doz ritonavirin birlikte sistemik kullanımı, plazma darunavir konsantrasyonlarını arttırabilir. Bunun yanı sıra, plazma itrakonazol konsantrasyonları, darunavir/düşük doz ritonavir nedeniyle yükselebilir. (CYP3A inhibisyonu).	Dikkatli olunması gereklidir ve klinik izleme önerilir. Birlikte uygulama gerekli olduğunda, günlük itrakonazol dozu 200 mg'ı geçmemelidir.
Klotrimazol	Çalışma yapılmamıştır. Klotrimazol ile darunavir/düşük doz ritonavirin birlikte sistemik kullanımı, plazma darunavir ve/veya klotrimazol konsantrasyonlarını arttırabilir. Darunavir EAA _{24 s} ↑ %33 (popülasyon farmakokinetik modeli temelinde)	Birlikte klotrimazol uygulaması gerekli olduğunda, dikkatli olunması gereklidir ve klinik izleme önerilir.
ANTİGUT İLAÇLAR		
Kolşisin	Çalışma yapılmamıştır. Kolşisin ile birlikte darunavir/düşük doz ritonavir kullanımı, kolşisin maruziyetini arttırabilir (CYP3A ve/veya P-	Eğer düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA tedavisi gerekirse, böbrek ve

	glikoprotein inhibisyonu).	karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda kolşisin dozunun azaltılması, ya da kolşisin tedavisine ara verilmesi tavsiye edilmektedir. Böbrek ya da karaciğer fonksiyonları yetersiz olan hastalara, PREZISTA düşük doz ritonavir ile birlikte kolşisin verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).
--	----------------------------	--

ANTİMALARYALLER

Artemeter/Lumefantrin 80/480 mg, 0, 8, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde 6 doz	Artemeter EAA ↓ %16 Artemeter C _{min} ↔ Artemeter C _{maks} ↓ %18 Dihidroartemisinin EAA ↓ %18 Dihidroartemisinin C _{min} ↔ Dihidroartemisinin C _{maks} ↓ %18 Lumefantrin EAA ↑ %175 Lumefantrin C _{min} ↑ %126 Lumefantrin C _{maks} ↑ %65 Darunavir EAA ↔ Darunavir C _{min} ↓ %13 Darunavir C _{maks} ↔	PREZISTA ve artemeter/lumefantrin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir; ancak, lumefantrin maruziyetindeki artış nedeniyle kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.
--	---	--

ANTİMİKOBAKTERİYELLER

Rifampisin Rifapentin	Çalışma yapılmamıştır. Rifampisin ve rifapentin güçlü CYP3A indükleyicileridir ve diğer proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarında, virolojik	Rifampisin ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm
--------------------------	---	---

	<p>başarısızlık ve direnç gelişimiyle sonuçlanabilecek, büyük ölçüde düşmelere yol açtıkları gösterilmiştir(CYP450 enzim induksiyonu). Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan diğer proteaz inhibitörlerinin dozunu arttırarak, azalan sistemik maruziyetin üstesinden gelinmeye çalışılırken, rifampisin ile yüksek sıklıkta karaciğer reaksiyonları gözlenmiştir.</p>	<p>4.3). Rifapentin ile düşük doz ritonavir/PREZISTA kombinasyonu önerilmez.</p>
--	---	--

<p>Rifabutin Günaşırı bir kez 150 mg</p>	<p>Rifabutin EAA^{**} ↑ %55 Rifabutin C_{min}^{**} ↑ HB Rifabutin C_{maks}^{**} ↔ Darunavir EAA ↑ %53 Darunavir C_{min} ↑ %68 Darunavir C_{maks} ↑ %39 ^{**} aktif rifabutin bileşiklerinin toplamı (ana ilaç + 25-<i>O</i>-dezasetil metaboliti)</p> <p>Etkileşim çalışmasında, tek başına günde bir kez 300 mg rifabutin ile günaşırı bir kez 150 mg rifabutin ve PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) kombinasyonu arasında kıyaslanabilir bir günlük sistemik rifabutin maruziyeti bulunduğu ve aktif metabolit 25-<i>O</i>-dezasetil rifabutinin günlük maruziyetinde 10 kat civarında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, aktif rifabutin bileşikleri toplamının (ana ilaç + 25-<i>O</i>-dezasetil metaboliti) EAA değeri 1,6 kat artarken, C_{maks} kıyaslanabilir düzeyde kalmıştır.</p> <p>Günde bir kez 150 mg referans dozuyla kıyaslama verisi bulunmamaktadır.</p>	<p>Kombinasyonun verildiği hastalarda, olağan rifabutin dozajı olan 300 mg/gün'ün %75 oranında düşürülmesi (yani, günaşırı bir kez 150 mg rifabutin) ve rifabutine bağlı advers olaylara yönelik izlemenin artırılması gereklidir.</p> <p>Güvenliliğe ilişkin sorunlar ortaya çıktığında, rifabutin doz uygulama aralığında ikinci bir uzatma ve/veya rifabutin düzeylerinin izlenmesi gündeme getirilmelidir.</p> <p>HIV ile infekte hastalarda uygun tüberküloz tedavisi konusundaki resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.</p> <p>PREZISTA/ritonavir'in güvenlilik profili temelinde, rifabutin varlığında darunavir maruziyetindeki artış, PREZISTA/ritonavir dozunda ayarlama yapılmasını gerektirmemektedir.</p> <p>Farmakokinetik modelleme verileri temelinde, %75'lik doz azaltımı, 300</p>
--	---	---

		etkilenmeyen diğer antitrombotiklerin (örn., prasugrel) kullanılması önerilir.
ANTİPSİKOTİKLER/NÖROLEPTİKLER		
Ketiapin	Darunavirin yol açtığı CYP3A inhibisyonu nedeniyle antipsikotiklerin/nöroleptiklerin konsantrasyonlarının artması beklenmektedir.	PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ve ketiapin ile birlikte uygulanması kontrendikedir. Çünkü eş zamanlı uygulama ketiapinle ilişkili toksisiteyi arttırabilir. Ketiapin konsantrasyonlarında artış komaya neden olabilir.
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu antipsikotiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP2D6 inhibisyonu ve/veya P-gp)	Düşük doz ritonavir/PREZISTA ile birlikte uygulandıklarında bu ilaçların dozunda azaltma gerekebilir.
Pimozid Sertindol		Düşük doz ritonavir/PREZISTA'nın pimozid veya sertindol ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.
BETA-BLOKERLER		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu beta-blokerlerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP2D6 inhibisyonu)	PREZISTA ile beta-blokerler birlikte uygulanırken klinik takip önerilir. Beta-blokerin daha düşük bir dozu düşünülmelidir.
KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ		

Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Çalışma yapılmamıştır. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenebilir. (CYP3A ve/veya CYP2D6 inhibisyonu)	Bu ilaçlar PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.
---	--	---

KORTİKOSTEROİDLER

Flutikazon Budesonid	Sağlıklı kişilerde, 7 gün süreyle günde iki kez 100 mg ritonavir kapsülün 50 mcg intranasal flutikazon propiyonat (günde 4 kez) ile birlikte uygulandığı bir klinik çalışmada, plazma flutikazon propiyonat konsantrasyonları anlamlı ölçüde yükselirken, intrinsik kortizol düzeyleri yaklaşık %86 (%90 GA %82-89) oranında azalmıştır. Flutikazon inhale edildiğinde daha büyük etkiler beklenebilir. Ritonavir ve inhale ya da intranasal uygulamalı flutikazon almakta olan hastalarda, Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil, sistemik kortikosteroid etkiler bildirilmiştir. Bu durum, örn. budesonid gibi, P4503A yoluyla metabolize edilen diğer kortikosteroidler ile de ortaya çıkabilir. Yüksek sistemik	Tedavinin potansiyel yararı, sistemik kortikosteroid etki riskine karşı ağır basmadığı sürece, bu glukokortikoidlerin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Lokal ve sistemik etkiler yakından izlenerek glukokortikoid dozunun azaltılması, ya da CYP3A'nın substratı olmayan bir glukokortikoide (örn. beklametazon) geçilmesi düşünülmelidir. Ayrıca, glukokortikoidlerin kesilmesi durumunda, daha uzun bir dönem boyunca progresif doz azaltımı yapılması
-------------------------	---	--

	flutikazon maruziyetinin plazma ritonavir düzeyleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir.	gerekli olabilir.
Deksametazon (sistemik)	Çalışma yapılmamıştır. Deksametazon plazma darunavir konsantrasyonlarını azaltabilir. (CYP3A indüksiyonu)	Sistemik deksametazon PREZISTA/düşük doz ritonavir ile kombine edildiğinde, dikkatle kullanılmalıdır.
Prednizon	Çalışılmamıştır. Darunavir prednizonun plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. (CYP3A inhibisyonu)	PREZISTA/düşük doz ritonavirin prednizon ile eş zamanlı kullanımı, Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil olmak üzere sistemik kortikosteroid etkilerinin gelişme riskini arttırabilir. Düşük doz ritonavir/PREZISTA ile birlikte kortikosteroidler uygulanırken klinik takip önerilmektedir.
ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Bosentan	Çalışma yapılmamıştır. Bosentanın darunavir/düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması plazma bosentan konsantrasyonlarını arttırabilir.	PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, hastanın bosentana karşı toleransı izlenmelidir.
HEPATİT C VİRÜSÜNE (HCV) DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER		
NS3-4A proteaz inhibitörleri		
Telaprevir 8 saatte bir 750 mg	Telaprevir EAA ↓ %35 Telaprevir C _{min} ↓ %32 Telaprevir C _{maks} ↓ %36	PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ve telaprevir ile birlikte

	Darunavir EAA ₁₂ ↓ %40 Darunavir C _{min} ↓ %42 Darunavir C _{maks} ↓ %40	uygulanması önerilmemektedir.
Boseprevir Günde üç kez 800 mg	Boseprevir EAA ↓ %32 Boseprevir C _{min} ↓ %35 Boseprevir C _{maks} ↓ %25 Darunavir EAA ↓ %44 Darunavir C _{min} ↓ %59 Darunavir C _{maks} ↓ %36	PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ve boseprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
Simeprevir	Simeprevir EAA ↑ %159 Simeprevir C _{min} ↑ % 358 Simeprevir C _{maks} ↑ %79 Darunavir EAA ↑ %18 Darunavir C _{min} ↑ %31 Darunavir C _{maks} ↔ Bu etkileşim çalışmasında simeprevir dozu darunavir/ritonavir ile kombine uygulandığında 50 mg ve tek başına simeprevir tedavi grubunda 150 mg'yd.	Düşük doz ritonavir/PREZISTA'nın simeprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
Sarı Kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>)	Çalışma yapılmamıştır. Sarı kantaronun plazma darunavir ve ritonavir konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP450 indüksiyonu)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, sarı kantaron (<i>Hypericum perforatum</i>) içeren ürünler ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Eğer hasta halen sarı kantaron almakta ise, bu ilaç

		kesilmeli ve mümkünse viral düzeyler kontrol edilmelidir. Darunavir maruziyeti (ve aynı zamanda ritonavir maruziyeti), sarı kantaronun kesilmesiyle artabilir. Bu indükleyici etki, sarı kantaronla tedavi kesildikten sonra en az 2 hafta süreyle devam edebilir.
--	--	--

HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Lovastatin Simvastatin	Çalışma yapılmamıştır. Darunavir/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, lovastatin ve simvastatinin önemli ölçüde yükselmiş plazma konsantrasyonlarına sahip olması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Yüksek plazma lovastatin ya da simvastatin konsantrasyonları, rabdomiyoliz dahil olmak üzere myopatiye yol açabilir. Lovastatin ve simvastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Atorvastatin Günde bir kez 10 mg	Atorvastatin EAA \uparrow 3-4 kat Atorvastatin C_{min} $\uparrow \approx$ 5,5-10 kat Atorvastatin C_{maks} $\uparrow \approx$ 2 kat #Darunavir	Atorvastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması istenildiğinde, günde bir kez 10 mg atorvastatin

		dozuyla başlanması önerilmektedir. Klinik yanıtı göre, atorvastatin dozu basamaklı olarak arttırılabilir.
Pravastatin Tek doz 40 mg	Pravastatin EAA ↑ %81 [¶] Pravastatin C _{min} HB Pravastatin C _{maks} ↑ %63 [¶] Olguların sınırlı bir alt-grubunda beş kata kadar artış görülmüştür.	Pravastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması gerekli olduğunda, mümkün olan en düşük pravastatin dozuyla başlanması ve güvenlik izlemesi yapılırken, istenilen klinik etki elde edilinceye kadar titre edilmesi önerilmektedir.
Rosuvastatin Günde bir kez 10 mg	Rosuvastatin EAA ↑ %48 ^l Rosuvastatin C _{maks} ↑ %144 ^l ^l Yayınlanmış veriler temelinde.	Rosuvastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması gerekli olduğunda, mümkün olan en düşük rosuvastatin dozuyla başlanması ve güvenlik izlemesi yapılırken, istenilen klinik etki elde edilinceye kadar titre edilmesi önerilmektedir.
H₂-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Ranitidin Günde iki kez 150 mg	# Darunavir EAA ↔ # Darunavir C _{min} ↔ # Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve H ₂ -

		reseptör antagonistleri doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
İMMÜNOSUPRESANLAR		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Çalışma yapılmamıştır. PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, bu immünosupresanlara maruziyet artacaktır. (CYP3A inhibisyonu)	Birlikte uygulama gerçekleştiğinde, immünosupresif ajana yönelik terapötik ilaç izlemesi yapılmalıdır. Düşük doz ritonavir/ PREZISTA ile everolimusun eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
İNHALE BETA AGONİSTLER		
Salmeterol	Çalışma yapılmamıştır. Darunavir/düşük doz ritonavir ile birlikte salmeterol uygulaması, salmeterol plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.	Salmeterolün PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Bu kombinasyon, salmeterol ile kardiyovasküler advers olay riskinde artış ile sonuçlanabilir (örn. QT uzaması, palpasyonlar ve sinüs taşikardisi).
NARKOTİK ANALJEZİKLER / OPIOİD BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİ		
Metadon Günde bir kez 55 mg ile 150 mg arasında değişen bireysel dozlar	R(-) metadon EAA ↓ %16 R(-) metadon C _{min} ↓ %15 R(-) metadon C _{maks} ↓ %24	PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulama başlatılırken, metadon dozajında ayarlama

		<p>gerekmez. Ancak, birlikte uygulama uzun bir dönem sürdüğünde, ritonavir tarafından metabolizma induksiyonu nedeniyle, metadon dozunun arttırılması gerekli olabilir. Bu nedenle klinik izleme önerilmektedir, çünkü bazı hastalarda idame tedavisinde ayarlama yapılması gerekli olabilmektedir.</p>
<p>Buprenorfin/nalokson Günde bir kez 8/2 mg – 16/4 mg</p>	<p>Buprenorfin EAA ↓ %11 Buprenorfin C_{min} ↔ Buprenorfin C_{maks} ↓ %8 Norbuprenorfin EAA ↑ %46 Norbuprenorfin C_{min} ↑ %71 Norbuprenorfin C_{maks} ↑ %36 Nalokson EAA ↔ Nalokson C_{min} HB Nalokson C_{maks} ↔</p>	<p>Norbuprenorfin farmakokinetik parametrelerindeki yükselmenin klinik önemi belirlenmemiştir. PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulandığında, buprenorfin için doz ayarlaması gerekli olmayabilir; ancak opioid toksisitesi işaretlerine yönelik dikkatli bir klinik izleme önerilmektedir.</p>
ÖSTROJEN BAZLI KONTRASEPTİFLER		
<p>Etinilestradiol Noretindron Günde bir kez 35 mcg/1 mg</p>	<p>Etinilestradiol EAA ↓ %44 Etinilestradiol C_{min} ↓ %62 Etinilestradiol C_{maks} ↓ %32</p>	<p>Östrojen bazlı kontraseptifler PREZISTA ve düşük</p>

	<p>Noretindron EAA ↓ %14</p> <p>Noretindron C_{min} ↓ %30</p> <p>Noretindron C_{maks} ↔</p>	<p>doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, alternatif ya da ek kontraseptif önlemler alınması önerilmektedir. Hormon replasman tedavisi şeklinde östrojen kullanmakta olan hastalar, östrojen yetmezliği bulguları yönünden klinik olarak izlenmelidir.</p>
--	---	--

FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ

<p>Eretil disfonksiyon tedavisinde;</p> <p>Avanafil</p> <p>Sildenafil</p> <p>Tadalafil</p> <p>Vardenafil</p>	<p>Bir etkileşim çalışmasında[#], tek başına tek doz 100 mg sildenafil ve PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan tek doz 25 mg sildenafil arasında, kıyaslanabilir bir sistemik sildenafil maruziyeti gözlenmiştir.</p>	<p>Avanafil ve düşük doz ritonavir/PREZISTA'nın kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Eretil disfonksiyon tedavisinde PDE-5 inhibitörlerinin PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması dikkatle ele alınmalıdır. Eğer sildenafil, vardenafil ya da tadalafilin PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması endike ise, sildenafilin 48 saat içinde 25 mg'ı geçmeyen tek doz olarak, vardenafilin 72</p>
--	--	---

		saat içinde 2,5 mg'ı geçmeyen tek doz olarak veya tadalafilin 72 saat içinde 10 mg'ı geçmeyen tek doz olarak alınması önerilmektedir.
Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde; Sildenafil Tadalafil	Çalışma yapılmamıştır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafil ya da tadalafilin darunavir ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması, sildenafil ya da tadalafilin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. (CYP3A inhibisyonu)	Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılan sildenafil için güvenli ve etkili bir doz belirlenmemiştir. Sildenafille bağlı advers olay potansiyelinde artış söz konusudur (görme bozuklukları, hipotansiyon, uzamış ereksiyon ve senkop dahil). Bu nedenle, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafilin PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için tadalafilin PREZISTA ve düşük

		doz ritonavir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Omeprazol Günde bir kez 20 mg	# Darunavir EAA ↔ # Darunavir C _{min} ↔ # Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve proton pompası inhibitörleri doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
SEDATİFLER/HİPNOTİKLER		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Zoldipem Midazolam	Çalışılmamıştır. Sedatifler/hipnotikler CYP3A ile kapsamlı biçimde metabolize edilir. PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulama bu ilaçların konsantrasyonunda büyük bir artışa yol açabilir. Diğer CYP3A inhibitörlerine ait verilere dayanarak, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte midazolam oral yolla uygulanırsa midazolamın plazma konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha yüksek	PREZISTA bu sedatifler/hipnotikler ile birlikte uygulandığında klinik takip önerilir ve sedatiflerin/hipnotiklerin daha düşük bir dozu düşünülmelidir. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın triazolam ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte oral yolla uygulanan midazolamın kombine kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3); buna

	<p>olması beklenir.</p> <p>Parenteral midazolam düşük doz ritonavir/PREZISTA ile birlikte uygulanırsa, bu benzodiazepinin konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olabilir. Parenteral midazolamın diğer proteaz inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımına ait veriler midazolamın plazma düzeylerinde muhtemel 3-4 kat artışı ortaya koymaktadır.</p>	<p>karşılık, Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte parenteral midazolam kullanılırken dikkatli olunmalıdır.</p> <p>Eğer parenteral midazolam düşük doz ritonavir/ PREZISTA ile birlikte uygulanacaksa, bu uygulamanın solunum sıkıntısı ve/veya uzamış sedasyon durumunda uygun tıbbi müdahale ve yakın klinik takibi sağlayan bir yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya benzer bir ortamda yapılması gerekir. Özellikle de midazolamın tek bir dozundan daha fazlası uygulanırsa midazolam dozunda ayarlama düşünülmelidir.</p>
--	---	---

† HIV hastalarında PREZISTA'nın 100 mg ritonavir ve herhangi başka bir HIV PI (örn. (fos)amprenavir, nelfinavir ve tipranavir) ile birlikte kullanılmasının etkililik ve güvenliliği belirlenmemiştir. Güncel tedavi kılavuzlarına göre, proteaz inhibitörleriyle ikili tedavi genellikle önerilmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Darunavir/ritonavir'in eşzamanlı kullanımı, oral yolla alınan östrojen bazlı doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Metabolizmasının ritonavir tarafından indüklenmesi ile etinilestradiol plazma konsantrasyonlarında düşüş olabilir. Bu nedenle, tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Genel bir kural olarak, gebe kadınlarda HIV enfeksiyonunun tedavisinde antiretroviral ajanların kullanımına karar verildiği zaman, sonuç olarak yenidoğana dikey bulaşma riskinin azaltılması için, gebe kadınlardaki klinik verinin yanı sıra hayvan çalışmalarındaki veriler de dikkate alınmalıdır.

Gebe kadınlarda darunavir ile yapılmış iyi kontrollü bir çalışma ve yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebeliğe, embriyonal/fetal gelişime, doğum ve doğum sonrası gelişime direkt zararlı etkiler tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

PREZISTA'nın gebelikte düşük doz ritonavir ile birlikte kullanımı yalnızca potansiyel yararın potansiyel zarara ağır bastığı kanıtlanırsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Darunavirin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar darunavirin süt ile birlikte atıldığını göstermiştir ve yüksek düzeylerde atılımı (1.000 mg/kg/gün) toksisiteye neden olur. Hem potansiyel HIV buluşması hem de anne sütü ile beslenen infantlardaki potansiyel advers etkileri yüzünden, eğer anne PREZISTA alıyorsa, hiçbir koşulda emzirmemesi gerektiği anneye söylenmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Darunavirin insanlardaki fertilite etkisine ait veri yoktur. Darunavir ile tedavi edilen sıçanlarda çiftleşme ve fertilite üzerinde herhangi bir etki tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ritonavir ile kombine olarak uygulanan PREZISTA'nın araç ya da makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ya hiç yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ile kombinasyonunu içeren rejimlerle tedavi sırasında baş dönmesi bildirilmiştir. Bu durumun hastanın araç ya da makine kullanma yeteneğini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profil özeti

Klinik geliştirme programı (PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki doz ile tedaviye başlayan tedaviye deneyimli hastalar, N=2,613) sırasında hastaların %51.3'ü en az bir advers reaksiyon geçirmiştir. Hastalar için toplam ortalama tedavi süresi 95.3 haftadır. Klinik çalışmalar ve spontan raporlarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar diyare, mide bulantısı, döküntü, baş ağrısı ve kusmadır. En sık karşılaşılan ciddi reaksiyonlar ise akut böbrek yetmezliği, miyokard enfarktüsü, immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu, trombositopeni, osteonekroz, diyare, hepatit ve pireksidir.

96 haftalık analizde, hiç tedavi görmemiş hastalarda günde tek doz PREZISTA/ritonavir 800/100 mg'ın güvenlilik profili mide bulantısının daha sık görülmesi dışında, daha önce tedavi almış hastalarda günde iki doz PREZISTA/ritonavir 600/100 mg'ın güvenlilik profiliyle aynıdır. Bu hafif yoğunlukta mide bulantısı ile tetiklenir. Hiç tedavi görmemiş hastalarda günde tek doz PREZISTA/ritonavir 800/100 mg ile ortalama tedavi süresi 162.5 hafta olan 192 haftalık analizde yeni güvenlilik verileri tespit edilmemiştir.

b. Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklık kategorisine göre listelenmiştir. Her bir sıklık kategorisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor (görülme sıklığı mevcut verilerden hesaplanamamaktadır).

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde görülen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon
Sıklık kategorisi	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan	Herpes simpleks
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Trombositopeni, nötropeni, anemi, lökopeni
Seyrek	Artan eozinofil sayısı
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu, (ilaca karşı) aşırı duyarlılık
Endokrin hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hipotiroidizm, kanda tiroid uyarıcı hormonun artması
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Lipodistrofi (lipohipertrofi, lipodistrofi, lipoatrofi dahil), diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi
Yaygın olmayan	Gut, anoreksi, iştah azalması, kilo kaybı, kilo artışı, hiperglisemi, insülin direnci, yüksek yoğunluklu lipoproteinin düşmesi, iştah artışı, polidipsi, kan laktat dehidrogenaz artışı
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	İnsomnia
Yaygın olmayan	Depresyon, dezoryantasyon, anksiyete, uyku bozukluğu, anormal rüyalar, kabus, libido azalması

Seyrek	Konfüzyonal durum, değişen ruh hali, huzursuzluk
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın	Baş ağrısı, periferik nöropati, baş dönmesi
Yaygın olmayan	Letarji, parestezi, hipoestezi, disguzi, dikkat dağınıklığı, bellek bozukluğu, somnolans
Seyrek	Senkop, konvülsiyon, agüzi, uyku fazı ritim bozukluğu
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan	Konjunktival hiperemi, göz kuruluğu
Seyrek	Görme bozukluğu
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın olmayan	Vertigo
Kardiyak hastalıkları	
Yaygın olmayan	Miyokard enfarktüsü, angina pectoris, elektrokardiyogramda uzun QT aralığı, taşikardi
Seyrek	Akut miyokard enfarktüs, sinüs bradikardisi, çarpıntı
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Hipertansiyon, yüzde ve boyunda kızarıklık
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan	Dispne, öksürük, epistaksis, boğaz tahrişi
Seyrek	Rinore
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare
Yaygın	Kusma, mide bulantısı, karın ağrısı, kan

Yaygın olmayan	amilazı artışı, dispepsi, abdominal distansiyon, flatülans
Seyrek	Pankreatit, gastrit, gastroözofagal reflü hastalığı, aftöz stomatit, öğürtü, ağız kuruluğu, abdominal rahatsızlık, kabızlık, lipaz artışı, erüktasyon, oral disestezi,
	Stomatit, hematemez, keilitis, dudak kuruluğu, paslı dil
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı
Yaygın olmayan	Hepatit, sitolitik hepatit, hepatik steatoz, hepatomegali, transaminaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kanda bilirubin artışı, kanda alkalın fosfataz artışı, gama glutamiltransferaz artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü (maküler, makülopapüler, papüler, eritematöz ve pruritik döküntü dahil), prurit
Yaygın olmayan	Anjiyoödem, yaygın döküntü, alerjik dermatit, ürtiker, egzama, eritem, hiperhidroz, gece terlemeleri, saç dökülmesi, akne, cilt kuruluğu, tırnak pigmentasyonu
Seyrek	DRESS, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, dermatit, seboreik dermatit, cilt lezyonu, kserodermi
Bilinmiyor	Toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize

	ekzantematöz püstüloz
Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın olmayan	Miyalji, osteonekroz, kas spazmları, kas güçsüzlüğü, artralji, ekstremitte ağrısı, osteoporoz, kan kreatinin fosfokinaz artışı
Seyrek	Kas-iskelet sertliği, artrit, eklem sertliği
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın olmayan	Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrolitiazis, kan kreatinin artışı, proteinüri, bilirubinüri, dizüri, noktüri, pollakiüri
Seyrek	Kreatinin renal klirensinde azalma
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Erektile disfonksiyon, jinekomasti
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Asteni, yorgunluk
Yaygın olmayan	Pireksi, göğüs ağrısı, periferik ödem, kırıklık, sıcak basması, huzursuzluk, ağrı
Seyrek	Titreme, anormal duyu, kseroz

c. Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Döküntü

Klinik çalışmalarda, döküntü çoğunlukla hafif ile orta düzeyde olup, sıklıkla tedavinin ilk dört haftası içinde oluşmuş ve devam eden dozlarla gerilemiştir. Ciddi deri reaksiyonu vakalarında Bölüm 4.4'teki uyarıya bakınız.

Döküntünün, PREZISTA/ritonavir olmadan raltegravir veya raltegravir olmadan PREZISTA/ritonavir içeren rejimlere göre, PREZISTA/ritonavir +raltegravir içeren rejimler ile tedavi gören tedavi deneyimli hastalarda nedenden bağımsız daha sık meydana geldiği raltegravirin klinik geliştirme programı esnasında gözlenmiştir.

Döküntünün benzer oranlarda ilaca bağılı olarak oluştuğu araştırıcı tarafından tespit edilmiştir. Döküntünün maruz kalıma göre düzeltilmiş oranları (tüm nedenler) her100 hasta yılında sırasıyla 10.9, 4.2 ve 3.8 idi ve ilaç nedenli döküntü her 100 hasta yılında sırasıyla 2.4, 1.1 ve 2.3 idi. Klinik çalışmalarda döküntünün ciddiyetinin hafif ila orta düzeyde olduğu gözlenmiş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Lipodistrofi

Kombine antiretroviral tedavi, HIV hastalarında periferel ve yüz deri altı yağ dokusu kaybı, intraabdominal ve viseral yağ dokusunun artması, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ akümülasyonu (bufalo hörgücü) dahil olmak üzere vücut yağ dokusunun yeniden dağılımla (lipodistrofi) ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Metabolik anormallikler

Kombine antiretroviral tedavi aynı zamanda hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormalliklerle de ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kas-iskelet anormallikleri

Proteaz inhibitörleri kullanımını sonucunda, özellikle NRTI'lerle birlikte kullanımında, artan CPK, miyalji, miyozit ve nadiren rabdomiyoliz rapor edilmiştir.

Özellikle bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya uzun dönem kombine antiretroviral tedavi (KART) alan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlangıcı sırasında ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile infekte hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün hastalıklar da (Graves hastalığı gibi) bildirilmiştir; ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri çok değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında dahi ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hemofili hastalarında kanama

Antiretroviral proteaz inhibitörleri kullanan hemofili hastalarında spontan kanamalarda artış bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

d. Diğer özel popülasyonlar

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle koenfekte hastalar

PREZISTA ile birlikte günde iki doz ritonavir 600/100 mg alan 1,968 tedavi deneyimi olan hastalar arasında 236 hasta hepatit B veya C ile koenfekteydi. Koenfekte olan hastalarda, kronik viral hepatiti olmayan hastalara nazaran daha yüksek başlangıç düzeyi ve tedavide ortaya çıkan hepatik transaminaz artışı olma olasılığı vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ile kombine tedavisinde akut doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Darunavirin tek başına oral çözeltisinin 3200 mg'a kadarki tek dozları ile darunavirin tablet formülasyonunun ritonavir ile kombinasyonun 1600 mg'a kadarki dozları sağlıklı gönüllülere istenmeyen semptomatik etkiler olmadan uygulanabilmektedir.

PREZISTA'nın doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. PREZISTA ile doz aşımı tedavisi hayati belirtilerin izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içerir. Eğer endike ise emilmemiş etkin maddenin eliminasyonu kusturma ile sağlanabilir.

Absorbe olmamış etkin maddenin uzaklaştırılmasında yardımcı olarak aktif kömür uygulaması da kullanılabilir. Darunavir proteinlere yüksek oranda bağlı olduğundan, etkin maddenin anlamlı miktarlarda uzaklaştırılmasında diyalizin bir yararı yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, proteaz inhibitörleri

ATC kodu: J05AE10

Etki mekanizması:

Darunavir HIV-1 proteazın dimerizasyonunun ve katalitik aktivitesinin bir inhibitörüdür (K_D : $4.5 \times 10^{-12} M$). Virüsle enfekte olmuş hücrelerdeki HIV tarafından kodlanan Gag-Pol poliproteinlerinin bölünmesini seçimli olarak inhibe eder, dolayısıyla olgun, enfeksiyöz virüs partiküllerinin oluşumunu engeller.

In vitro antiviral etki:

Darunavir akut olarak enfekte T-hücre dizilerinde, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde ve insan monositleri/makrofajlarında HIV-1'in laboratuvar suşları ile klinik izolatlarına karşı ve HIV-2'nin laboratuvar suşlarına karşı medyan EC_{50} değerleri 1.2-8.5 nanomolar (0.7-5.0 ng/ml) arasında değişmek üzere etki gösterir. Darunavir geniş bir HIV-1 grup M (A, B, C, D, E, F, G) ve Grup O birincil izolat paneline karşı *in vitro* olarak EC_{50} değerleri < 0.1 ila 4.3 nanomolar arasında değişmek üzere antiviral etki gösterir.

Bu EC_{50} değerleri 87 mikromolar ile > 100 mikromolar değerindeki hücresel toksisite konsantrasyonu aralığının %50'sinin oldukça altındadır.

Direnç:

Yabancıl tip HIV-1'den darunavire dirençli virüsün *in vitro* seleksiyonu uzun sürmüştür (>3 yıl). Seleksiyonu yapılan virüsler 400 nM üzerindeki darunavir konsantrasyonları varlığında üreyememiştir. Bu koşullar altında seleksiyonu yapılan ve darunavire karşı duyarlılıkta azalma gösteren (aralık: 23-50 kat) virüsler proteaz geninde 2 ila 4 aminoasit substitüsyonu barındırmıştır. Bu virüslerde darunavire karşı duyarlılıktaki azalma bu proteaz mutasyonlarının ortaya çıkışıyla açıklanamamıştır.

PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığı ART deneyimli hastalardan elde edilen klinik çalışma verileri (TITAN çalışması ve POWER 1, 2 ve 3 ve DUET 1 ve 2 çalışmalarının havuzlanmış analizleri), 3 ya da daha fazla darunavir

RAM'larının (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L veya M, T74P, L76V, I84V ve L89V) başlangıçta varolduğu ya da tedavi esnasında bu mutasyonların oluştuğu durumlarda virolojik cevabın düştüğünü göstermiştir.

EC₅₀'de başlangıçtaki darunavir kat oran (FC) değişimindeki yükselme virolojik cevabın düşmesi ile ilgilidir. Alt ve üst klinik eşik değerler 10 ve 40 tespit edilmiştir. Başlangıçtaki FC değeri ≤ 10 olan izolatlar duyarlı olup; FC değeri > 10 ila 40 olan izolatlarda duyarlılık azalmıştır, FC değeri > 40 olan izolatlar dirençlidir (Klinik sonuçlara bakınız).

Günde iki kez 600/100 mg PREZISTA/ritonavir alan ve rebound (supresyon sonrası vireminin nüksü) nedeniyle virolojik başarısızlık yaşayan hastalardan izole edilen başlangıçta tipranavire duyarlı olan virüsler, olguların büyük bir çoğunluğunda tedaviden sonra da duyarlı kalmaya devam etmiştir.

Darunavirin diğer ART'lar ile kombinasyon tedavisini ilk kez alan ART deneyimi olmayan hastalarda dirençli HIV virüs gelişme oranlarının en düşük olduğu gözlenmiştir.

Aşağıdaki tablo, *ARTEMIS*, *ODIN* ve *TITAN* çalışmalarında son noktadaki virolojik başarısızlıklarda proteaz inhibitörlerine karşı duyarlılık kaybını ve mutasyonların gelişimini göstermektedir.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA/ritonavir günde bir kez 800/100 mg N=343	PREZISTA/ritonavir günde bir kez 800/100 mg N=294	PREZISTA/ritonavir günde iki kez 600/100 mg N=296	PREZISTA/ritonavir günde iki kez 600/100 mg N=298
Toplam virolojik başarısızlık sayısı ^a , n(%)	55 (%16.0)	65 (%22.1)	54 (%18.2)	31 (%10.4)
Virolojik	39 (%11.4)	11 (%3.7)	11 (%3.7)	16 (%5.4)

supresyon sonrası viremi nüksü yaşayanlar				
Hiç virüs supresyonu uygulanmamış hastalar	16 (%4.7)	54 (%18.4)	43 (%14.5)	15 (%5.0)
Virolojik başarısızlık ve eşleştirilmiş başlangıç/son nokta genotiplerine sahip, son noktada mutasyonlar gelişen hastaların sayısı, n/N				
Primer (major) PI mutasyonları	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAM'ları	4/43	7/60	4/42	10/28
Virolojik başarısızlık ve eşleştirilmiş başlangıç/ son nokta fenotiplerine sahip olan ve son noktada başlangıç noktasına kıyasla PI'lara karşı duyarlılık kaybı gösteren hastaların sayısı , n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/41	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
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a HIV-1 RNA<50 kopya/ml temel alınarak virolojik başarısızlığın (VF) sansürlenmediği TLOVR (virolojik yanıtın kaybına kadar geçen süre) algoritması, *TITAN* haricinde (HIV-1 RNA<400 kopya/ml)

^b IAS-ABD listeleri

Çapraz direnç

Darunavir FC (kat oran değişimi) değerinin, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir ve/veya tipranavire dirençli 3,309 klinik izolatın %90'ında 10'dan küçük olması, PI'ların çoğuna karşı dirençli olan virüslerin darunavire duyarlı kaldığını göstermektedir.

ARTEMIS çalışmasının virolojik başarısızlıklarında, diğer proteaz inhibitörleri ile çapraz direnç gözlenmemiştir.

Klinik sonuçlar:

Erişkin hastalar

ART deneyimi olmayan hastalarda klinik çalışmalar için PREZISTA 400 mg Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Günde 2 defa 600/100 mg dozunda kullanılan PREZISTA/ritonavir tedavisinin, daha önceden tedavi almış hastalarda etkililiği:

Ritonavir ile eş zamanlı olarak uygulanan PREZISTA'nın (600/100 mg günde iki defa) ART deneyimli hastalarda etkili olduğunun kanıtı, ART deneyimli daha önceden lopinavir almamış hastalarla yürütülen Faz III TITAN çalışmasının 96. Hafta analizi, DRV-RAMlar bulunmayan ART deneyimli hastalarla yürütülen Faz III ODIN çalışmasının 48. hafta analizi ve yüksek düzeyde proteaz inhibitörü direnci olan ART deneyimli hastalarla yürütülen Faz IIB POWER 1 ve 2 çalışmalarının 96. hafta analiz verilerine dayanmaktadır.

TITAN, ART deneyimli daha önceden lopinavir almamış HIV-1 ile enfekte yetişkin hastalarda ritonavir (600/100 mg günde iki defa) ile birlikte uygulanan PREZISTA'yı lopinavir/ritonavir (400/100 mg günde iki defa) ile karşılaştıran randomize, kontrollü, açık etiketli Faz III çalışmasıdır. Her iki kol da, en az 2 antiretroviralden (NNRTI ile veya NNRTI'siz NRTI'ler) oluşan optimize edilmiş arka plan rejimi (OBR) kullanmıştır.

Aşağıdaki tabloda **TITAN** çalışmasının 48. haftasında elde edilen etkililikle ilgili veriler gösterilmektedir:

TITAN			
Sonuç	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg günde iki defa + OBR N=298	Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg günde iki defa + OBR N=297	Tedavi farkı (farkın %95 GA'sı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ³	%70,8 (211)	%60,3 (179)	%10,5 (2,9; 18,1)"

Medyan CD4 + hücre sayısında (x 10 ⁶ /l) ^c başlangıca göre değişim ^c	88	81	
---	----	----	--

^a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

^b Yüzdesele yanıttaiki farkın normal yakınlaşmasına dayanmaktadır.

^c NC=F (tamamlamayanlar= başarısızlık)

PREZISTA/ritonavir tedavisine virolojik yanıt açısından non-inferiyorite (plazma HIV-1 RNA düzeyi < 400 ve <50 kopya/ml olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır), 48. hafta analizinde hem tedavi amaçlı (ITT) hem de protokole (OP) bağlı popülasyonlarda önceden tanımlanmış %12 non-inferiorite marjında gösterilmiştir. Bu sonuçlar TITAN çalışmasında tedavinin 96. haftasında elde edilen verilerin analiziyle doğrulanmış olup, PREZISTA/ritonavir kolunda HIV-1 RNA < 50 kopya/ml olan hastaların oranı %60,4 iken ile lopinavir/ ritonavir kolundaki hastaların oranı %55.2 bulunmuştur [fark: %5.2 %95 GA (-2.8; 13.1)].

ODIN, ART deneyimli, tarama döneminde yapılan genotipik direnç testinde darunavir RAM'ları göstermeyen (yani V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) HIV-1 ile enfekte ve tarama dönemindeki HIV-1 RNA > 1,000 kopya/ml olan hastalarda günde bir defa 800/100 mg PREZISTA/ritonavir ile günde iki defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir'i karşılaştıran randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmasıdır.

Etkililik analizi 48 haftalık tedaviye dayanır (aşağıdaki tabloya bakınız). Her iki kol da ≥ 2 optimize edilmiş arka plan rejimi (OBR) NRTI kullanmıştır.

ODIN			
Sonuçlar	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg günde bir defa + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki defa + OBR N=296	Tedavi farkı (farkın %95 GA'sı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ^a	%72,1 (212)	%70,9 (210)	%1,2 (-6,1; 8,5) ^b
Başlangıç HIV-1 RNA (kopya/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)

Başlangıçtaki CD4+ Hücre Sayısı (x 10 ⁶ /1)			
≥ 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 türü			
Tip B	%70,4 (126/179)	%64,3 (128/199)	%6,1 (-3,4; 15,6)
Tip AE	%90,5 (38/42)	%91,2 (31/34)	-%0,7 (-14,0; 12,6)
Tip C	%72,7 (32/44)	%78,8 (26/33)	-%6,1 (-2,6; 13,7)
Diğer ^c	%55,2 (16/29)	%83,3 (25/30)	-%28,2 (-51,0; -5,3)
ortalama CD4 + başlangıç düzeyinden hücre sayımı değişimi (x 10 ⁶ /1) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

^b Yüzdesele yanıtta farkın normal yakınlaşmasına dayanmaktadır.

^c Tip A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ve CRF06_CPX

^d Ortalamalar arasındaki fark

^e Son Gözlemin İleri Taşınması impütasyonu

48. haftada, günde bir defa 800/100 mg PREZISTA/ritonavir ile plazma HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/ml hasta olan yüzdesi olarak tanımlanan virolojik cevabın günde iki defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir ile karşılaştırıldığında hem ITT hem de OP popülasyonu için non-inferiyor (daha öncede tanımlanmış olan %12 non-inferiyorite sınırında) olduğu gösterilmiştir.

ART deneyimi olan hastalarda, 800/100 mg PREZISTA/ritonavir günlük tek doz, bir veya birden fazla darunavir direnciyle ilişkili mutasyon gösteren (DRV-RAM) veya HIV-1RNA_≥100.000 kopya/ml veya CD4+ hücre sayısı <100 hücre x 10⁶/1 olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). B tipi dışında HIV-1 tipi bulunan hastalar için sınırlı veri mevcuttur.

POWER 1 ve **POWER 2** birden daha fazla PI kullanan rejimlerde başarısız olmuş HIV-1 enfekte hastalarda ritonavir (600/100 mg günde iki defa) ile eş zamanlı uygulanan PREZISTA ile araştırmacı tarafından seçilen PI rejimini alan kontrol grubunu karşılaştıran randomize, kontrollü çalışmalardır. Her iki çalışmada da enfuvirtidli (ENF) veya enfuvirtidsiz en az 2 NRTI'de oluşan bir OBR kullanılmıştır.

Aşağıdaki tablo, POWER 1 ve POWER 2 çalışmalarının 48 haftalık ve 96 haftalık analizlerinden elde edilen etkililik verilerini göstermektedir:

POWER 1 ve POWER 2 havuzlanmış verileri						
Sonuçlar	48. Hafta			96. Hafta		
	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg günde iki defa n=131	Kontrol n=124	Tedavi farkı	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg günde iki defa n=131	Kontrol n=124	Tedavi farkı
HIV RNA <50 kopya/ml ^a	%45.0 (59)	%11.3 (14)	%33.7 (%23.4; %44.1) ^c	%38.9 (51)	%8.9 (11)	%30.1 (20.1; 40.0) ^c
CD4 + sayısında başlangıca göre ortalama değişim (x 10 ⁶ /1) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83.9; 153.4) ^c

^a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

^b Son Gözlemin İleri Taşınması impütasyonu

^c %95 güven aralığı

POWER çalışmalarında 96 haftalık tedaviyle elde edilen verilerin analizleri sürdürülebilir antiretroviral etkililik ve immünolojik fayda göstermiştir. 48. haftada tam viral baskılama (<50 kopya/ml) ile cevap veren 59 hastadan 47'si (48. haftada cevap verenlerin %80'i) 96. haftada da cevap vermeye devam etmiştir.

Başlangıç genotipi veya fenotipi ve virolojik sonuç:

Başlangıç genotipi ve darunavir FC'nin (referansa göre yatkınlıkta kayma) virolojik sonucu öngören bir faktör olduğu gösterilmiştir. Başlangıç genotipi, başlangıç darunavir FC ve enfuvirtid (ENF) kullanımına göre ritonavir (600/100 mg günde iki defa) ile eş zamanlı olarak uygulanan PREZISTA'ya cevap veren (HIV-1 RNA < 50 kopya/ml, 24. haftada) hastaların oranı (%): POWER ve DUET çalışmalarının tedavi gören hastalar analizli

	Başlangıçtaki mutasyon sayısı ^a				Başlangıçtaki DRV FC ^b			
	Tüm aralıklar	0-2	3	≥ 4	Tüm aralıklar	< 10	10-40	>40
Cevap (24. Haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/ml) %, n/N	%45	%54	%39	%12	%45	%55	%29	%8
Tüm hastalar	455/1.014	359/660	67/172	20/171	455/1.014	364/659	59/203	9/118

ENF kullanmamış/ daha önceden kullanmış hastalar ^c	%39 290/741	%50 238/477	%29 35/120	%7 10/135	%39 290/741	%51 244/477	%17 25/147	%5 5/94
ENF kullanan hastalar ^d	%60 165/273	%66 121/183	%62 32/52	%28 10/36	%60 165/273	%66 120/182	%61 34/56	%17 4/24

^a PREZISTA/ritonavir'e azalan cevap ile ilişkili sınırlama listesinde yer alan mutasyonların sayısı (V11I, V32I, L33F, I47V, 150V, I54L veya M, T74P, L76V, I84V veya L89V)

^b EC₅₀'de değişiklik

^c "ENF kullanmamış/daha önceden kullanmış hastalar" ENF kullanmamış veya ilk defa olmamak şartıyla ENF kullanmış hastalardır

^d "ENF kullanan hasta" ENF'yi ilk sefer kullanan hastadır

Hamilelik ve doğum sonrası:

Bir arka plan rejimi ile kombine darunavir/ritonavir (günde 2 defa 600/100 mg veya günde 1 defa 800/100 mg) bir klinik çalışmada, 34 hamile kadında (her kolda 17) hamileliğin 2. ve 3. üç aylık döneminde ve doğum sonrasında değerlendirilmiştir. Virolojik yanıt çalışma boyunca her iki kolda da korunmuştur. Doğumda antiretroviral tedavi almaya devam eden 29 bireyin doğan bebeklerinin hiçbirinde anneden çocuğa geçiş olmadı. HIV-1 ile enfekte yetişkinlerde darunavir/ritonavirin bilinen güvenlik profili ile karşılaştırıldığında klinik ilişkili yeni güvenlik bulgusu bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın farmakokinetik özellikleri sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve HIV-1 ile enfekte hastalarda değerlendirilmiştir. Darunavir maruziyeti HIV-1 ile enfekte hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek derecede olmuştur. HIV-1 ile enfekte hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla darunavir maruziyetinde gözlenen artış, HIV-1 ile enfekte hastalarda alfa-1 asit glikoprotein (AAG) konsantrasyonlarının yüksek olmasıyla açıklanabilir; bu da, daha fazla darunavirin plazma AAG'sine bağlanmasıyla ve dolayısıyla daha yüksek plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle sonuçlanmaktadır.

Darunavir esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilir. Ritonavir CYP3A'yı inhibe eder; dolayısıyla darunavirin plazma konsantrasyonlarını büyük ölçüde artırır.

Emilim:

Darunavir oral uygulamayı takiben hızla emilir. Düşük dozda ritonavir varlığında maksimum plazma darunavir konsantrasyonuna genellikle 2.5-4.0 saat içinde erişilir.

Tek başına kullanılan 600 mg'lık tek bir darunavir dozunun mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir ve günde iki kez 100 mg ritonavir varlığında yaklaşık %82'ye yükselir. Ritonavirin genel farmakokinetiği güçlendirici etkisi, oral yolla günde iki kez 100 mg ritonavir ile kombine olarak 600 mg'lık tek bir darunavir dozu verildiğinde sistemik darunavir düzeylerinde yaklaşık 14 kat artış şeklindedir (bkz. Bölüm 4.4).

Düşük doz ritonavir varlığında besinlerle birlikte verilmeyen PREZISTA'nın bağıl biyoyararlanımı, besinlerle birlikte verilmesine kıyasla %30 oranında daha düşüktür. Bu nedenle, PREZISTA tabletleri ritonavir ile ve yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Besinlerin tipi darunavir düzeylerini değiştirmez.

Dağılım:

Darunavir yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Darunavir esas olarak plazma alfa-1 asit glikoproteine bağlanır.

İntravenöz uygulama sonrasında, darunavirin dağılım hacmi yalnızca 88.1 ± 59.0 l (ortalama±standart sapma) idi ve günde 2 kez 100 mg ritonavir varlığında 131 ± 49.9 l (ortalama±standart sapma)'ya yükseldi.

Biyotransformasyon:

İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, darunavirin esas olarak oksidatif metabolizmaya uğradığını göstermektedir. Darunavir büyük ölçüde hepatik CYP sistemi tarafından ve hemen hemen yalnızca izoenzim CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir ^{14}C -darunavir çalışmasında 400/100 mg'lık tek bir PREZISTA/ritonavir dozundan sonra plazmadaki radyoaktivitenin büyük bir çoğunluğunun ana etkin maddeye bağlı olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda darunavirin en az 3 oksidatif metaboliti tanımlanmıştır; bunların tümü darunavirin yabancı tipteki HIV'e karşı etkisinden en az 10 kat daha düşük etki göstermiştir.

Eliminasyon:

400/100 mg'lık bir ^{14}C -darunavir/ritonavir dozundan sonra, uygulanan ^{14}C -darunavir dozunun %79.5'i feçeste ve %13.9'u idrarda yeniden elde edilebilmiştir. Değişime

uğramamış darunavir yaklaşık olarak uygulanan dozun feçeste %41.2'sine ve idrarda %7.7'sine karşılık gelmiştir. Darunavirin terminal eliminasyon yarılanma ömrü ritonavir ile kombine edildiğinde yaklaşık 15 saat olarak saptanmıştır.

Darunavirin intravenöz klerensi tek başına (150 mg) 32.8 l/saat ve düşük doz ritonavir varlığında 5.9 l/saat olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Daha önceden tedavi deneyimi olan 6 ila 17 yaş arası ve en az 20 kg ağırlığındaki 74 pediyatrik hastada ritonavirle kombine olarak günde iki defa kullanılan darunavirin farmakokinetiği, vücut ağırlığına göre uygulanan dozların, PREZISTA/ritonavir tedavisini günde iki defa 600/100 mg dozunda alan erişkinlerdekiyle kıyaslanabilir bir darunavir maruziyetine neden olduğunu gösterdi (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılar:

HIV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetiği analizinde, darunavir farmakokinetiğinin HIV ile enfekte hastalarda (n=12, yaş \geq 65) değerlendirilen yaş aralığında (18-75 yaş) önemli ölçüde farklı olmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Ancak, 65 yaş üstü hastalarda kısıtlı bilgi bulunmaktadır.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği analizinde HIV ile enfekte kadınlarda darunavir maruziyetinin (%16.8) erkeklere kıyasla hafifçe daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu farklılık klinik olarak anlamlı değildir.

Böbrek yetmezliği:

¹⁴C-darunavir/ritonavir ile yapılan bir kütle denge araştırmasının sonuçları, uygulanan darunavir dozunun yaklaşık olarak %7.7'sinin idrarla değişmemiş ilaç olarak atıldığını göstermiştir.

Darunavir böbrek bozukluğu olan hastalarda araştırılmamış olmasına karşın, popülasyon farmakokinetiği analizinde PREZISTA farmakokinetiğinin orta dereceli böbrek bozukluğu olan (CrCl 30-60 ml/dakika, n=20) HIV ile enfekte hastalarda anlamlı ölçüde etkilenmediği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Darunavir birincil olarak karaciğerde metabolize edilir ve atılır. Günde iki kez ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA (600/100 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, hafif (Child-Pugh Sınıf A, n=8) ile orta derecede (Child-Pugh Sınıf B, n=8) karaciğer yetmezliği olan kişilerde darunavirin toplam plazma konsantrasyonlarının sağlıklı kişilerinkiyle benzer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bağlanmamış darunavir konsantrasyonları sırasıyla %55 (Child-Pugh Sınıf A) ve %100 (Child-Pugh Sınıf B) daha yüksek bulunmuştur. Bu artışın klinik önemi bilinmemektedir; dolayısıyla PREZISTA dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliğinin darunavirin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Hamilelik ve doğum sonrası:

Antiretroviral rejimin bir parçası olarak, günde 2 defa 600/100 mg darunavir/ritonavir ve günde 1 defa 800/100 mg darunavir/ritonavir alımı sonrası toplam darunavir ve ritonavir maruziyeti doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında hamilelikte genellikle daha azdı. Ancak, serbest (örn: aktif) darunavir için, doğum sonrası döneme kıyasla hamilelikte serbest darunavir fraksiyonundaki artışa bağlı olarak, doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında farmakokinetik parametreler hamilelikte daha az düşer.

Antiretroviral rejimin bir parçası olarak, günde 2 defa 600/100 mg darunavir/ritonavir alımı sonrası toplam darunavirin, hamileliğin 2. üç aylık, 3. üç aylık dönemi boyunca ve doğum sonrası dönemdeki farmakokinetik sonuçları			
Toplam darunavir sonuçları (ortalama±standart sapma)	Hamileliğin 2. üç aylık dönemi (n=11) ^a	Hamileliğin 3. üç aylık dönemi (n=11)	Doğum sonrası (6-12 hafta) (N=11)
C _{maks} , ng/ml	4,601 ± 1,125	5,111 ± 1,517	6,499 ± 2,411
EAA _{12sa} , ng. sa ml	38,950 ± 10,010	43,700 ± 16,400	55,300 ± 27,020
C _{min} , ng/ml ^b	1,980 ± 839,9	2,498 ± 1,193	2,711 ± 2,268

^aEAA_{12sa} için n=10

^b Kantifikasyon alt limiti altında kalan C_{min} değerleri dahil edilmemiştir, referans için n=10

Antiretroviral rejimin bir parçası olarak, günde 1 defa 800/100 mg darunavir/ritonavir alımı sonrası toplam darunavirin, hamileliğin 2. üç aylık, 3. üç aylık dönemi boyunca ve doğum sonrası dönemdeki farmakokinetik sonuçları			
Toplam darunavir sonuçları (ortalama±standart sapma)	Hamileliğin 2. üç aylık dönemi (n=16)	Hamileliğin 3. üç aylık dönemi (n=14)	Doğum sonrası (6-12 hafta) (N=15)
C_{maks} , ng/ml	4,988 ± 1,551	5,138 ± 1,243	7,445 ± 1,674
EAA_{12sa} , ng. sa ml	61,303 ± 16,232	60,439 ± 14,052	94,529 ± 28,572
C_{min} , ng/ml ^a	1,193 ± 509	1,098 ± 609	1,572 ± 1,108

^a Doğum sonrası için n=12, 2. üç aylık dönem için n=15 ve 3. üç aylık dönem için n=14

Hamileliğin 2. üç aylık döneminde günde 2 defa 600/100 mg darunavir/ritonavir alan kadınlarda doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında, toplam darunavir C_{maks} , EAA_{12sa} ve C_{min} için ortalama bireyler arası değerler sırasıyla %28, %24 ve %17 daha düşüktü; hamileliğin 3. üç aylık döneminde doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam darunavir C_{maks} , EAA_{12sa} ve C_{min} değerleri sırasıyla %19, %17 ve %2 daha yüksekti.

Hamileliğin 2. üç aylık döneminde günde 1 defa 800/100 mg darunavir/ritonavir alan kadınlarda doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında, toplam darunavir C_{maks} , EAA_{12sa} ve C_{min} için ortalama bireyler arası değerler sırasıyla %34, %34 ve %32 daha düşüktü; hamileliğin 3. üç aylık döneminde doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam darunavir C_{maks} , EAA_{12sa} ve C_{min} değerleri sırasıyla %31, %35 ve %50 daha yüksekti.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan toksikoloji araştırmaları klinik maruziyet seviyelerine kadarki maruziyetlerde, tek başına darunavir ile farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde; ritonavir ile kombinasyon halinde ise sıçanlarda ve köpeklerde gerçekleştirilmiştir.

Sıçanlarda, farelerde ve köpeklerde yapılan tekrarlı doz toksikoloji araştırmalarında darunavir ile tedavinin ancak sınırlı etkileri olmuştur. Kemirgenlerde önemli hedef organlar olarak hematopoetik sistem, kan koagülasyon sistemi, karaciğer ve tiroid tanımlanmıştır. Kırmızı kan hücresiyle bağlantılı parametrelerde, aktive kısmi tromboplastin zamanında (PTT) artışlarla birlikte değişken, ancak sınırlı bir azalma

gözlenmiştir. Karaciğer (hepatosit hipertrofi, vakuolleşme, karaciğer enzimlerinin yükselmesi) ve tiroid (foliküler hipertrofi) değişiklikleri gözlenmiştir. Sıçanlarda, yalnızca darunavir tedavisine kıyasla darunavir ile ritonavir kombinasyonu RBC parametreleri, karaciğer ve tiroid üzerindeki etkide küçük bir artışa ve pankreasta adacık fibrozisinin artmış insidansına (sadece erkek sıçanlarda) sebep olmuştur. Köpekte önerilen dozda klinik maruziyete eşdeğer maruziyet düzeylerinde önemli toksisite bulguları ya da önemli hedef organlar tanımlanmamıştır.

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir araştırmada, maternal toksisite varlığında implantasyonlar ve korpus luteumların sayısı düşmüştür. Diğer taraftan, 1000 mg/kg/gün'e kadar varan dozlarda darunavir tedavisiyle ve insanlarda klinik olarak önerilen dozun altındaki maruziyet düzeyleriyle (EAA - 0.5 katı) çiftleşme ya da fertilité üzerinde bir etki olmamıştır. Aynı doz düzeylerine kadar olan dozlarda tek başına darunavir tedavisinde sıçanlarda ve tavşanlarda, ritonavir ile kombinasyon halinde tedavi edildiğinde de farelerde hiçbir teratojenite görülmemiştir. Maruziyet düzeyleri insanlarda önerilen klinik dozla maruziyetten daha düşük olmuştur.

Sıçanlarda yapılan bir pre- ve post-natal gelişim değerlendirmesinde ritonavir ile birlikte ya da ritonavir olmaksızın darunavir, süttten kesilmeden önce yavrunun vücut ağırlığında geçici bir azalmaya neden olmuştur ve kulaklarda ve gözlerin açılmasında hafif bir gecikme görülmüştür. Darunavirin ritonavir ile kombinasyonu, laktasyonun 15. gününde şaşırma tepkisi veren yavruların sayısında düşüşe e laktasyon süresince yavru sağkalımında azalmaya neden olmuştur. Bu etkiler, yavrunun etkin maddeye süt ve/veya maternal toksisite yoluyla maruz kalmasına bağlı olabilir. Memeden kesmeden sonraki fonksiyonlar, tek başına ya da ritonavir ile kombinasyon halindeki darunavirden etkilenmemiştir. 23 ila 26 günlük yaşa kadar ~~doğrudan~~ darunavir alan Juvenil sıçanlarda, hayvanların bazılarında konvülsiyonlar ile birlikte mortalitede artış gözlenmiştir. 5 ile 11 günlük yaş aralığında mg/kg temelinde benzer dozlardan sonra plazma, karaciğer ve beyindeki maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenenden önemli ölçüde daha fazlaydı. 23. günden sonra, maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur. Juvenil hayvanlarda artan maruziyet kısmen de olsa ilaç metabolize eden enzimlerin olgunlaşmamış olmasına bağlıdır. Yaş olarak 26 günlük juvenil sıçanlarda 1000 mg/kg darunavir (tek doz) ile ve 23 ila 50 günlük olanlarda 500 mg/kg tekrarlanan dozlarda herhangi bir tedavi ile ilişkili mortalite kaydedilmemiştir

ve darunavire maruziyet ile toksisite profili erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur.

İnsan kan beyin engelinin ve karaciğer enzimlerinin gelişim hızı açısından belirsizliklerden dolayı PREZISTA ile düşük doz ritonavir 3 yaşın altındaki pediatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Darunavir, karsinojenik potansiyel açısından 104 haftaya kadar fare ve sıçanlara oral gavaj ile uygulamayla değerlendirilmiştir. Farelere 150, 450 ve 1,000 mg/kg'lık ve sıçanlara 50, 150 ve 500 mg/kg'lık günlük dozlar uygulanmıştır. Hepatosellüler adenoma ve karsinoma insidansındaki doz ile ilişkili artışlar her iki türde de erkek ve dişilerde gözlenmiştir. Tiroid foliküler hücre adenomları erkek sıçanlarda kaydedilmiştir. Darunavir uygulaması, fare ve sıçanlarda diğer herhangi malign veya benign neoplazma insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmamıştır.

Kemirgenlerde gözlenen hepatosellüler tümörler ve tiroid tümörlerinin, insanlarda anlamının sınırlı olacağı düşünülmektedir. Sıçanlarda tekrarlı darunavir uygulaması, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna ve tiroid hormonu eliminasyonunda artışa neden olmuştur ve bu durum, insanlarda değil fakat sıçanlarda tiroid neoplazmalarına yatkınlığa neden olur. Test edilen en yüksek dozlarda darunavire sistemik maruziyet (EAA temelinde), insanlarda önerilen terapötik dozlarda gözlenenlere kıyasla, 0.4 ve 0.7 kat (fareler) ile 0.7 ve 1 kat (sıçanlar) arasındaydı.

İnsandaki maruziyet düzeyinde veya altında darunavir uygulamasından 2 yıl sonra, fare (nefroz) ve sıçanlarda (kronik progresif nefropati) böbrek değişiklikleri gözlenmiştir.

Darunavir insan lenfositindeki bakteriyel revers muwstasyon (Ames), kromozomal aberasyon gibi *in vitro* ve *in vivo* ölçümlerde ve farelerdeki bir dizi *in vivo* mikronükleus testinde mutajenik veya genotoksik bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalize selüloz
Kolloidal anhidroz silika
Krospovidon
Magnezyum stearat

Tabletin film kaplaması

Poli(vinil alkol) – kısmen hidrolize
Makrogol 3350
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Gün batımı sarısı FCF (E110)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PREZISTA film kaplı tablet, 120 tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) plastik 160 ml, opak şişelerde, polipropilen (PP) çocuk emniyetli kapakla kapatılmış olarak pazara sunulmuştur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

124/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 24.06.2008

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ