

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREZISTA 150 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Her bir film kaplı tablet 162,62 mg darunavir etanolata karşılık gelen 150 mg darunavir içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "150" ve diğer yüzünde "TMC" baskısı olan oval biçimli beyaz tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PREZISTA, daha önce tedavi almış 6 yaş ve üstü pediyatrik 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.

Daha önce tedavi almış hastalarda tedavi hikayesi, direnç durumuna bakılarak başlanmalıdır.

#### Pozoloji

Antiretroviral tedavi almış pediyatrik hastalar (6 ile 18 yaş arası) :

Pediyatrik hastalar (6 ile 18 yaş arası, en az 20 kilo) için önerilen PREZISTA/rtv dozu, vücut ağırlığına göre ayarlanmıştır (bkz.aşağıdaki tablo) ve önerilen günlük yetişkin dozunu (600/100 mg günde iki kez) aşmamalıdır. PREZISTA günde iki kez ritonavir ve yemeklerle birlikte alınmalıdır. Besinlerin türü darunavirin etkisini değiştirmez.

Antiretroviral tedavi almış pedyatrik hastalar ( 6 ile 18 yaş arası) için önerilen PREZISTA tablet ve ritonavir dozları	
Vücut Ağırlığı(kg)	Doz
≥20 kg – < 30 kg	Günde iki kez 375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir
≥30 kg – < 40 kg	Günde iki kez 450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir
≥ 40 kg	Günde iki kez 600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir

Antiretroviral tedavi almış 6 yaşından küçük çocuklar ve hiç antiretroviral tedavi almamış pedyatrik hastalar :

Antiretroviral tedavi uygulanmış 3 ile 6 yaş altındaki çocuklarda ve hiç antiretroviral tedavi uygulanmamış pedyatrik hastalarda PREZISTA/rtv'nin güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. PREZISTA/rtv 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

#### **Uygulama şekli :**

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

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/ritonavir'in bir 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 fark edilirse, unutulmuş doz alınmamalıdır ve hasta olağan doz takvimine kaldığı yerden devam etmelidir. Bu kılavuz, ritonavir varlığında darunavirin 15 saatlik yarılanma ömrünü esas almaktadır ve önerilen doz aralığı yaklaşık 12 saattir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :**

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Darunavir hepatic sistem tarafından metabolize edilir. Hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya 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 güvenlilik profilinin kötüleşmesiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle,

PREZISTA ciddi karaciğer bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 5.2).

### **Böbrek yetmezliği:**

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

### **Yetişkin hastalar :**

Proteaz inhibitörü kullanmamış hastalar:

Önerilen PREZISTA dozajı, günde bir kez 100 mg ritonavir ve yemeklerle birlikte alınmak üzere, günde bir kez 800 mg'dır. Besinlerin türü darunavirin etkisini değiştirmez. Ritonavir (günde bir kez 100 mg) darunavir'in biyoyararlanımını artırıcı olarak kullanılır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Proteaz inhibitörü kullanmış hastalar:

Önerilen PREZISTA dozajı, günde iki kez 100 mg ritonavir ve yemeklerle birlikte alınmak üzere, günde iki kez 600 mg'dır. Besinlerin türü darunavirin etkisini değiştirmez. Ritonavir (günde iki kez 100 mg) darunavir'in biyoyararlanımını artırıcı olarak kullanılır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

### **Geriyatrik 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 yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) kontrendikedir.

Düşük dozda ritonavir ile eş zamanlı verilen PREZISTA ile rifampisin kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

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

St. John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar ile beraber kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Düşük dozda ritonavir ile birlikte PREZISTA, klerensi yüksek derecede CYP3A'ya bağlı olan ve plazma konsantrasyonlarındaki artışın ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla bağlantılı olduğu etkin maddeler ile eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır. Bu etkin maddeler aşağıda belirtilen örnekleri kapsamaktadır:

- Alfuzosin (alfa 1-adrenoreseptör antagonisti),
- Amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin, sistemik lidokain (antiaritmik/antianginal ilaçlar),
- Astemizol, terfenadin (antihistaminikler),
- Böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında kolşisin (gut ilacı) (bkz. Bölüm 4.5),
- Ergot türevleri (örneğin; dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- Sisaprid (gastrointestinal motilite ajanları),
- Pimozid, ketiapin, sertindol (antipsikotikler/Nöroleptikler) (bkz. Bölüm 4.5),
- Triazolam, ağızdan alınan midazolam (sedatifler/hipnotikler) (parenteral olarak alınan midazolam hakkında uyarı için, bkz. Bölüm 4.5),
- Sildenafil (pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanıldığında), avanafil (PDE-5 inhibitörleri),
- Simvastatin ve lovastatin (HMG-KoA redüktaz inhibitörleri) (bkz. Bölüm 4.5),
- Tikagrelor (antitrombotikler) (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 edilmemelidir. Bulaşmanın önlenmesi için tedbirler ulusal kılavuzlara uygun şekilde alınmalıdır.

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 verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Ritonavir dozunun Bölüm 4.2’de tavsiye edilenden daha yükseğe çıkarılması darunavir konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde etkilememiştir. Ritonavir dozunun değiştirilmesi önerilmez.

Darunavir ağırlıklı olarak alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. Bu protein bağlanması, bağlanma saturasyonu için konsantrasyona bağımlıdır. 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-1 RNA $\geq$ 100.000 kopya/ml veya CD4+ hücre sayımı  $<100$  hücre  $\times 10^6/l$  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 (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Geriyatrik Popülasyon:

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:

Klinik geliştirme programı (N=3063) 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/ritonavir tedavisini hemen kesiniz. Bunlar, şiddetli döküntü veya ateşlenmenin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık, halsizlik, kas veya eklem ağrıları, su toplanması, oral lezyonlar, konjunktivit, hepatit ve/veya eozinofiliyi içermektedir fakat bunlarla sınırlı değildir.

Döküntü, PREZISTA olmadan raltegravir veya raltegravir olmadan PREZISTA/ritonavir alan hastalara göre PREZISTA/ritonavir+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=3063) 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 anormallileri 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 tedavisine 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 bırakılmasının değerlendirilmesini teşvik etmelidir.

### **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 darunavir/ritonavir için özel önlem 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'leri) 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 açıklanamamış olmakla birlikte, nedensel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hemofili hastalarında kanama artışı olasılığı konusunda dikkatli davranılmalıdır.

Kilo ve metabolik parametreler:

Antiretroviralterapi sırasında kilo artışı, kan lipidleri ve glikoz düzeylerinde artış olabilir. Bu değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam tarzıyla bağlantılı olabilir. Tedavinin kilo artışıdaki etkisine dair özel güçlü bir kanıt yok iken lipid artışıdaki etkisine dair kanıtlar mevcuttur. Kan lipidlerinin ve glikozun izlenmesi için, belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına referans yapılmaktadır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde yönetilmelidir.

Osteonekroz:

Etiyoloji multifaktöriyel kabul edilse de (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, ciddi immünosupresyon, yüksek vücut kütle indeksi dahil), osteonekroz vakaları özellikle ileri derece HIV hastalarında ve/veya uzun dönem kombineantiretroviral 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'nin 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 olduğu 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 etkileşimler:

Darunavir ile önerilen dozların altındaki dozlarda birkaç etkileşim çalışması yürütülmüştür. Birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin etkileri böylelikle azımsanmış olabilir ve güvenliliğin klinik

izlemesi belirtilebilir. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler hakkında detaylı bilgi için bkz. Bölüm 4.5.

Efavirenzin günde bir kez PREZISTA/ritonavir 800/100 mg ile kombinasyonu optimalin altında darunavir C<sub>min</sub>'e neden olabilir. Efavirenz, PREZISTA/ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılırsa PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki kere rejimi kullanılmalıdır. PREZISTA 150 mg, 300 mg veya 600 mg tabletler için Kısa Ürün Bilgilerine bakınız (bkz. Bölüm 4.5).

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Darunavir ve ritonavirin her ikisi de CYP3A, CYP2D6 ve P-gp inhibitörleridir. PREZISTA ve ritonavirin birincil olarak CYP3A 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 bu da terapötik etkilerini ve advers olayları arttırabilir veya süresini uzatabilir.

Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, klerensi CYP3A'ya büyük oranda bağlı olan ve artmış sistemik maruz kalımın ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden olaylarla ilişkilendirilen (terapötik indeksi dar) tıbbi ürünlerle kombine edilmemelidir (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 yalnızca bir farmakokinetik güçlendirici olarak düşük doz ritonavir ile 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 CYP2D6'nın aktivitesinde inhibisyon ve CYP2C9 ve CYP2C19'un aktivitesinde artışı göstermiştir; bu etkiler düşük doz ritonavirin varlığıyla ilişkili olabilir. 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 etkisi 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 beklenmekte olup bu durum darunavir ve ritonavir plazma konsantrasyonlarında düşüğe neden olur (ör. rifampisin, St. John's wort 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 (ör. indinavir ve ketokonazol ve klotrimazol gibi sistemik azoller). Bu etkileşimler aşağıdaki tabloda 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 oranın %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 daha az gösterilmiş olabilir ve ilacın güvenliliğine yönelik klinik izlem yapılması endike olabilir.

<b>DİĞER TIBBİ ÜRÜNLERLE ETKİLEŞİMLER VE DOZ ÖNERİLERİ</b>		
<b>Terapötik alana göre tıbbi ürünler</b>	<b>Etkileşim Geometrik ortalama değerinde değişim (%)</b>	<b>Birlikte uygulamaya yönelik tavsiyeler</b>
<b>HIV ANTİRETROVİRALLERİ</b>		
<b><i>İntegraz zincir transfer inhibitörleri</i></b>		
Dolutegravir	dolutegravir EAA $\downarrow$ %32 dolutegravir C24saat %38 dolutegravir Cmaks $\downarrow$ %11 darunavir $\leftrightarrow$ * * Geçmişteki farmakokinetik	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve dolutegravir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

	verilerle çalışmalar arası karşılaştırmalar yapılarak	
Elvitegravir	elvitegravir EAA ↔ elvitegravir C <sub>min</sub> ↔ elvitegravir C <sub>maks</sub> ↔ darunavir EAA ↔ darunavir C <sub>min</sub> %17 darunavir C <sub>maks</sub> ↔	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.  Diğer darunavir dozları için ya da elvitegravir/kobisistatla farmakokinetik ve doz önerileri kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, elvitegravir ile günde iki kere 600/100 mg dışındaki dozlarda PREZISTA ile düşük dozlu ritonavir uygulanması önerilmemektedir. Kobisistat varlığında PREZISTA ile düşük dozlu ritonavir ve elvitegravirin birlikte uygulanması önerilmemektedir.
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.
<b><i>Nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar)</i></b>		
Didanosin Günde bir kez 400 mg	Didanosin EAA ↓ %9 Didanosin C <sub>min</sub> HB Didanosin C <sub>maks</sub> ↓ %16 Darunavir EAA ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve didanosin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

	Darunavir $C_{min}$ ↔ Darunavir $C_{maks}$ ↔	Didanosinin aç karnına alınması gereklidir; dolayısıyla, yemeklerle birlikte alınan PREZISTA/ritonavir'den 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır.
Tenofovir disoproksil fumarat Günde bir kez 300 mg	Tenofovir EAA ↑ %22 Tenofovir $C_{min}$ ↑ %37 Tenofovir $C_{maks}$ ↑ %24 #Darunavir EAA ↑ %21 #Darunavir $C_{min}$ ↑ %24 #Darunavir $C_{maks}$ ↑ %16 (↑ tenofovir, renal tübüllerdeki MDR-1 transportu üzerindeki etkiden dolayıdır)	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.
Abakavir Emtrisitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	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 düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA-arasında herhangi bir etkileşim-beklenmemektedir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, bu NRTI'lar ile doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
<b><i>Non-nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'lar)</i></b>		
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)	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

	(↓ Darunavir, CYP3A indüksiyonu nedeniyle)	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 <b>günde iki kez 200 mg</b> 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.
<b><i>HIV Proteaz inhibitörleri (PI)- birlikte ek düşük doz ritonavir uygulaması olmaksızın<sup>#</sup></i></b>		
Atazanavir Günde bir kez 300 mg	Atazanavir EAA ↔ Atazanavir $C_{min}$ ↑ %52 Atazanavir $C_{maks}$ ↓ %11 #Darunavir EAA ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve atazanavir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

	<p>#Darunavir <math>C_{min}</math> ↔</p> <p>#Darunavir <math>C_{maks}</math> ↔</p> <p>Atazanavir: Atazanavir/ritonavir (günde bir kez 300/100 mg) ve darunavir/ritonavir (günde iki 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</p> <p>Günde iki kez 800 mg</p>	<p>İndinavir EAA ↑%23</p> <p>İndinavir <math>C_{min}</math> ↑%125</p> <p>İndinavir <math>C_{maks}</math> ↔</p> <p>#Darunavir EAA ↑%24</p> <p>#Darunavir <math>C_{min}</math> ↑%44</p> <p>#Darunavir <math>C_{maks}</math> ↑%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>
Sakinavir	#Darunavir EAA ↓%26	Düşük doz ritonavir ile birlikte

Günde iki kez 1.000 mg	<p>#Darunavir C<sub>min</sub> ↓%42</p> <p>#Darunavir C<sub>maks</sub> ↓%17</p> <p>Sakinavir EAA ↓%6</p> <p>Sakinavir C<sub>min</sub> ↓%18</p> <p>Sakinavir C<sub>maks</sub> ↓%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>	uygulanan PREZISTA ile sakinavirin kombine edilmesi önerilmemektedir.
<b>HIV Proteaz inhibitörleri (PI) - düşük doz ritonavir uygulamasıyla birlikte<sup>‡</sup></b>		
Lopinavir/ritonavir Günde iki kez 400/100 mg	<p>Lopinavir EAA ↑%9</p> <p>Lopinavir C<sub>min</sub> ↑%23</p> <p>Lopinavir C<sub>maks</sub> ↓%2</p> <p>Darunavir EAA ↓%38<sup>‡</sup></p> <p>Darunavir C<sub>min</sub> ↓%51<sup>‡</sup></p> <p>Darunavir C<sub>maks</sub> ↓%21<sup>‡</sup></p> <p>Lopinavir EAA ↔</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).
Lopinavir/ritonavir Günde iki kez 533/133.3 mg	<p>Lopinavir C<sub>min</sub> ↑%13</p> <p>Lopinavir C<sub>maks</sub> ↑%11</p> <p>Darunavir EAA ↓%41</p> <p>Darunavir C<sub>min</sub> ↓%55</p> <p>Darunavir C<sub>maks</sub> ↓%21</p> <p><sup>‡</sup> Doza göre normalize edilmemiş değerler temelinde.</p>	
<b>CCR5 ANTAGONİSTİ</b>		
Maravirok	Maravirok EAA ↑%305	Düşük doz ritonavir ile birlikte

Günde iki kez 150 mg	Maravirok C <sub>min</sub> HB Maravirok C <sub>maks</sub> ↑%129 Darunavir ve ritonavir konsantrasyonları önceden edinilmiş verilerle uyumluydu.	uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında, maravirok dozu günde iki kez 150 mg olmalıdır.
<b>ANESTEZİK</b>		
<b>Alfentanil</b>	Çalışılmamıştır. Alfentanil metabolizması CYP3A aracılığında gerçekleşir ve bu nedenle düşük doz ritonavir ile 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.
<b>ANTIANGİNA/ANTIARİTMİK</b>		
Disopiramid Flekainid Meksiletin Propafenon	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın antiaritmiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenir (CYP3A inhibisyonu).	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması ve bu antiaritmiklerin terapötik konsantrasyonunun izlenmesi (eğer mevcutsa) önerilir.
Amiodaron Bepridil Dronedaron Lidokain (sistemik) Kinidin Ranolazin		Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan 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 <sub>min</sub> HB Digoksin C <sub>maks</sub> ↑%29  (↑ digoksin, olası bir P-gp 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.
<b>ANTİBİYOTİK</b>		
Klaritromisin Günde iki kez 500 mg	Klaritromisin EAA ↑ %57 Klaritromisin C <sub>min</sub> ↑ %174 Klaritromisin C <sub>maks</sub> ↑ %26 #Darunavir EAA ↓ %13 #Darunavir C <sub>min</sub> ↑ %1 #Darunavir C <sub>maks</sub> ↓ %17  PREZISTA/ritonavir ile kombine edildiğinde 14-OH-klaritromisin konsantrasyonları saptanamaz durumdaydı. (↑ klaritromisin, CYP3A inhibisyonu ve olası bir P-gp inhibisyonu nedeniyle)	Klaritromisin, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.
<b>ANTİKOAGÜLANLAR</b>		
Apiksaban Dabigatran eteksilat Rivaroksaban	Çalışılmamıştır. PREZISTA ile bu antikoagülanların birlikte uygulanması antikoagülanın konsantrasyonlarını arttırabilir. (CYP3A ve/veya P-gp inhibisyonu)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile bu antikoagülanlar birlikte kullanılmamalıdır.
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.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
Fenobarbital Fenitoin	Çalışma yapılmamıştır. Fenobarbital ve fenitoinin plazma darunavir konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile bu ürünler kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır.



	(CYP450 enzimlerinin indüksiyonu).	
Karbamazepin Günde iki kez 200 mg	Karbamazepin EAA ↑ %45 Karbamazepin C <sub>min</sub> ↑ %54 Karbamazepin C <sub>maks</sub> ↑ %43 Darunavir EAA ↔ Darunavir C <sub>min</sub> ↓ %15 Darunavir C <sub>maks</sub> ↔	PREZISTA/ ritonavir için doz ayarlaması önerilmemektedir. PREZISTA/ ritonavir ile karbamazepini kombine etme ihtiyacı varsa, hastalar karbamazepine bağlı potansiyel advers olaylar yönüyle izlenmelidir. Karbamazepin konsantrasyonları izlenmeli ve uygun bir yanıt alma amacıyla dozu titre edilmelidir. Edinilen bulgular temelinde, PREZISTA/ ritonavir varlığında, karbamazepin dozunun %25 ile %50 arasında azaltılması gerekebilir.
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>		
Paroksetin Günde bir kez 20 mg	Paroksetin EAA ↓ %39 paroksetin C <sub>min</sub> ↓ %37 paroksetin C <sub>maks</sub> ↓ %36 #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>maks</sub> ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan 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 ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA tedavisine başlayan hastalar antidepresan yanıtı yönünden izlenmelidir.
Sertralin Günde bir kez 50 mg	sertralin EAA ↓ %49 sertralin C <sub>min</sub> ↓ %49 sertralin C <sub>maks</sub> ↓ %44 #darunavir EAA ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↓ %6 #darunavir C <sub>maks</sub> ↔	
Amitriptilin Desipramin İmipramin Nortriptilin	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile bu antidepresanların eş zamanlı kullanımı antidepresanın plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir.	Bu antidepresanlar ile birlikte düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA uygulanırken klinik takip önerilir ve antidepresan

Trazodon	(CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu)	dozunda ayarlama gerekebilir.
<b>ANTİFUNGALLER</b>		
Vorikonazol	Çalışma yapılmamıştır. Ritonavir, plazma vorikonazol konsantrasyonlarını azaltabilir (ritonavir ile CYP450 enzimlerinin induksiyonu).	Yarar/risk oranı değerlendirmesi vorikonazol kullanımını doğrulamadığı sürece, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile vorikonazol kombine edilmemelidir.
Ketokonazol Günde iki kez 200 mg	Ketokonazol EAA ↑ %212 Ketokonazol C <sub>min</sub> ↑ %868 Ketokonazol C <sub>maks</sub> ↑ %111 #Darunavir EAA ↑ %42 #Darunavir C <sub>min</sub> ↑ %73 #Darunavir C <sub>maks</sub> ↑ %21 (CYP3A inhibisyonu)	Dikkatli olunması gereklidir ve klinik izleme önerilir. Birlikte uygulama gerekli olduğunda, günlük ketokonazol dozu 200 mg'ı geçmemelidir.
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 düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın 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 Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan darunavirin birlikte sistemik kullanımı, plazma darunavir ve/veya klotrimazol konsantrasyonlarını arttırabilir. Darunavir EAA <sub>24 s</sub> ↑ %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 düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA kullanımı, kolşisin maruziyetini arttırabilir.	Eğer düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA tedavisi gerekirse, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda kolşisin dozunun azaltılması, ya da kolşisin tedavisine ara verilmesi tavsiye edilmektedir. Böbrek ya da karaciğer fonksiyonları yetersiz olan hastalarda, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte kolşisin kullanımı önerilmemektedir (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 <sub>min</sub> ↔ Artemeter C <sub>maks</sub> ↓ %18 Dihidroartemisinin EAA ↓ %18 Dihidroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ Dihidroartemisinin C <sub>maks</sub> ↓ 18 Lumefantrin EAA ↑ %175 Lumefantrin C <sub>min</sub> ↑ %126 Lumefantrin C <sub>maks</sub> ↑ %65 Darunavir EAA ↔ Darunavir C <sub>min</sub> ↓ %13	PREZISTA ve artemeter/lumefantrin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir; ancak, lumefantrin maruziyetindeki artış nedeniyle kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.
---	---	--

	Darunavir C <sub>maks</sub> ↔	
<b>ANTİMİKOBAKTERİYELLER</b>		
Rifampisin Rifapentin	Çalışma yapılmamıştır. Rifampisin ve rifapentin güçlü CYP3A indükleyicileridir ve diğer proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarında, virolojik 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.	Rifapentin ile düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA kombinasyonu önerilmez.  Rifampisin ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rifabutin Gün aşırı bir kez 150 mg	Rifabutin EAA <sup>**</sup> ↑ %55 Rifabutin C <sub>min</sub> <sup>**</sup> ↑ HB Rifabutin C <sub>maks</sub> <sup>**</sup> ↔ Darunavir EAA ↑ %53 Darunavir C <sub>min</sub> ↑ %68 Darunavir C <sub>maks</sub> ↑ %39 <sup>**</sup> aktif rifabutin bileşiklerinin toplamı (ana ilaç + 25-O-dezasetil metaboliti)  Etkileşim çalışmasında, tek başına günde bir kez 300 mg rifabutin ile gün aşırı bir kez 150 mg rifabutin tedavisi ile PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) kombinasyonu arasında kıyaslanabilir bir günlük sistemik	Kombinasyonunun verildiği hastalarda, olağan rifabutin dozajı olan 300 mg/gün'ün %75 oranında düşürülmesi (yani, gün aşırı bir kez 150 mg rifabutin) ve rifabutine bağlı advers olaylara yönelik izlemenin arttırılması gereklidir. Güvenliliğe ilişkin sorunlar ortaya çıktığında, rifabutin doz uygulama aralığında ikinci bir uzatma ve/veya rifabutin düzeylerinin izlenmesi gündeme getirilmelidir.  HIV ile enfekte hastalarda uygun tüberküloz tedavisi konusundaki resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır. PREZISTA/ritonavir'in güvenlilik

	<p>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<sub>maks</sub> kıyaslanabilir düzeyde kalmıştır.</p> <p>Günde bir kez 150 mg referans dozuyla kıyaslama verisi bulunmamaktadır.</p> <p>(Rifabutin, CYP3A'nın indükleyicisi ve substratıdır). Rifabutin (gün aşırı bir kez 150 mg), PREZISTA 100 mg ritonavir ile birlikte uygulandığında sistemik darunavir maruziyetinde artış gözlenmiştir.</p>	<p>profili temelinde, rifabutin varlığında darunavir maruziyetindeki artış, PREZISTA/ritonavir dozunda ayarlama yapılmasını gerektirmemektedir.</p> <p>Farmakokinetik modelleme verileri temelinde, %75'lik doz azaltımı, 300 mg/gün'ün dışında dozlarda rifabutin almakta olan hastalar için de geçerlidir.</p>
<b>ANTİNEOPLASTİKLER</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</p>	<p>Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu antineoplastiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte uygulandıklarında bu tıbbi ürünlerin konsantrasyonları artabilir ve bu ajanlarla sıklıkla ilişkili istenmeyen olay potansiyelinde artış ortaya çıkabilir.</p> <p>Bu antineoplastik ajanlardan biri ile Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA kombine edilirken dikkatli olunmalıdır.</p>

Everolimus		Everolimus ile düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın eş zamanlı kullanımı önerilmez.
<b>ANTİTROMBOSİTİKLER</b>		
Tikagrelor	Çalışılmamıştır. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte uygulama tikagrelora maruz kalımda önemli artışa yol açabilir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın tikagrelor ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.  CYP inhibisyonu veya induksiyonundan etkilenmeyen diğer antitrombotiklerin (örn., prasugrel) kullanılması önerilir.
<b>ANTİPSİKOTİKLER/NÖROLEPTİKLER</b>		
Ketiapin	Darunavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle antipsikotikler/nöroleptiklerin konsantrasyonlarının artması beklenmektedir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın ketiapin ile birlikte uygulanması kontrendikedir. Çünkü eş zamanlı uygulama ketiapinle ilişkili toksisiteyi artırabilir. Ketiapin konsantrasyonlarında artış komaya neden olabilir.
Risperidon Tioridazin  Pimozid Sertindol	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu antipsikotiklerin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP2D6 inhibisyonu ve/veya P-gp)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte uygulandıklarında bu ilaçların dozunda azaltma gerekebilir.  Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın pimozid veya sertindol ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir.
<b>BETA-BLOKERLER</b>		
Karvedilol Metoprolol	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu beta-blokerlerin plazma	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile beta-

Timolol	konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP2D6 inhibisyonu)	blokerler birlikte uygulanırken klinik takip önerilir. Beta-blokerin daha düşük bir dozu düşünölmelidir.
<b>KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ</b>		
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 düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.
<b>KORTİKOSTEROİDLER</b>		
Flutikazon Budesonid	Sağlıklı kişilerde, 7 gün süreyle günde iki kez 100 mg ritonavir kapsülün 50 mcg intranazal 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 intranazal 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	Tedavinin potansiyel yararı, sistemik kortikosteroid etki riskine karşı ağır basmadığı sürece, bu glukokortikoidlerin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Lokal ve sistemik etkiler yakından izlenerek glukokortikoid dozunun azaltılması, ya da CYP3A'nın substratı olmayan bir glukokortikoide (örn. beklametazon) geçilmesi düşünölmelidir. Ayrıca, glukokortikoidlerin kesilmesi durumunda, daha uzun bir dönem boyunca progresif doz azaltımı yapılması gerekli olabilir.

	çıkabilir. Yüksek sistemik flutikazon maruziyetinin plazma ritonavir düzeyleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir.	
Deksametazon (sistemik)	Çalışma yapılmamıştır. Deksametazon plazma darunavir konsantrasyonlarını azaltabilir (CYP3A indüksiyonu).	Sistemik deksametazon düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine edildiğinde, dikkatle kullanılmalıdır.
Prednizon	Çalışılmamıştır. Darunavir prednizonun plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. (CYP3A inhibisyonu)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ve prednizon ile eş zamanlı kullanımı, Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil olmak üzere sistemik kortikosteroid etkilerin gelişme riskini arttırabilir. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA kortikosteroidler ile birlikte uygulanırken klinik takip önerilmektedir.
<b>ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</b>		
Bosentan	Çalışma yapılmamıştır. Bosentanın düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA darunavir ile birlikte kullanılması plazma bosentan konsantrasyonlarını arttırabilir.	PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, hastanın bosentana karşı toleransı izlenmelidir.
<b>HEPATİT C VİRÜSÜNE (HCV) DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER</b>		
<i>NS3-4A proteaz inhibitörleri</i>		
Telaprevir 8 saatte bir 750 mg	Telaprevir EAA ↓ %35 Telaprevir C <sub>min</sub> ↓ %32 Telaprevir C <sub>maks</sub> ↓ %36 Darunavir EAA <sub>12</sub> ↓ %40 Darunavir C <sub>min</sub> ↓ %42	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın telaprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.



	Darunavir C <sub>maks</sub> ↓ %40	
Boseprevir Günde üç kez 800 mg	Boseprevir EAA ↓ %32 Boseprevir C <sub>min</sub> ↓ %35 Boseprevir C <sub>maks</sub> ↓ %25 Darunavir EAA ↓ %44 Darunavir C <sub>min</sub> ↓ %59 Darunavir C <sub>maks</sub> ↓ %36	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın boseprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
Simeprevir	Simeprevir EAA ↑ %159 Simeprevir C <sub>min</sub> ↑ % 358 Simeprevir C <sub>maks</sub> ↑ %79 Darunavir EAA ↑ %18 Darunavir C <sub>min</sub> ↑ %31 Darunavir C <sub>maks</sub> ↔  Bu etkileşim çalışmasında simeprevir dozu darunavir/ritonavir ile kombine halde birlikte uygulandığında 50 mg ve tek başına simeprevir tedavi grubunda 150 mg'ydi.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın simeprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
<b>BİTKİSEL ÜRÜNLER</b>		
St. John bitkisi ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Çalışma yapılmamıştır. St. John bitkisinin darunavir ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP450 induksiyonu)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, St. John bitkisi ( <i>Hypericum perforatum</i> ) içeren ürünler ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Eğer hasta halen St. John bitkisi almakta ise, bu ilaç kesilmeli ve mümkünse viral düzeyler kontrol edilmelidir. Darunavir maruziyeti (ve aynı zamanda ritonavir maruziyeti), St. John bitkisinin kesilmesiyle artabilir. Bu indükleyici etki, St. John bitkisiyle tedavi kesildikten sonra en az 2 hafta

		süreyle devam edebilir.
<b>HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Lovastatin Simvastatin	Çalışma yapılmamıştır. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan darunavir ile birlikte kullanıldığında, lovastatin ve simvastatinin önemli ölçüde yükselmiş plazma konsantrasyonlarına sahip olması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Artmış plazma lovastatin ya da simvastatin konsantrasyonları, rabdomiyoliz dahil olmak üzere miyopatiye yol açabilir. Lovastatin ve simvastatinin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte kullanılması bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Atorvastatin Günde bir kez 10 mg	Atorvastatin EAA ↑ 3-4 kat Atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈ 5.5-10 kat Atorvastatin C <sub>maks</sub> ↑ ≈ 2 kat #Darunavir	Atorvastatinin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA 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 <sup>¶</sup> Pravastatin C <sub>min</sub> HB Pravastatin C <sub>maks</sub> ↑ %63 ¶Olguların sınırlı bir alt-grubunda beş kata kadar artış görülmüştür.	Pravastatinin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA 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 <sup>l</sup> Rosuvastatin C <sub>maks</sub> ↑ %144 <sup>l</sup> <sup>l</sup> Yayınlanmış veriler temelinde.	Rosuvastatinin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA 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.
<b>H<sub>2</sub>-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</b>		

Ranitidin Günde iki kez 150 mg	# Darunavir EAA ↔ # Darunavir C <sub>min</sub> ↔ # Darunavir C <sub>maks</sub> ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve H <sub>2</sub> -reseptör antagonistleri doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
<b>İMMÜNOSUPRESANLAR</b>		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus  Everolimus	Çalışma yapılmamıştır. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte uygulandığında, bu immünosupresanlara maruziyet artacaktır. (CYP3A inhibisyonu)	Birlikte uygulama gerçekleştiğinde, immünosupresif ajana yönelik terapötik ilaç izlemesi yapılmalıdır.  Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile everolimusun eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
<b>İNHALE BETA AGONİSTLER</b>		
Salmeterol	Çalışma yapılmamıştır. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan darunavir ile birlikte salmeterol uygulaması, salmeterol plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.	Salmeterolün düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Bu kombinasyon, salmeterol ile kardiyovasküler advers olay riskinde artış ile sonuçlanabilir (örn. QT uzaması, çarpıntılar ve sinüs taşikardisi).
<b>NARKOTİK ANALJEZİKLER / OPIOİD BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİ</b>		
Metadon Günde bir kez 55 mg ile 150 mg arasında değişen bireysel dozlar	R(-) metadon EAA ↓%16 R(-) metadon C <sub>min</sub> ↓%15 R(-) metadon C <sub>maks</sub> ↓%24	PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulama başlatılırken, metadon dozajında ayarlama 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.
Buprenorfin/nalokson Günde bir kez 8/2 mg – 16/4 mg	Buprenorfin EAA ↓%11 Buprenorfin C <sub>min</sub> ↔ Buprenorfin C <sub>maks</sub> ↓%8 Norbuprenorfin EAA ↑%46 Norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑%71 Norbuprenorfin C <sub>maks</sub> ↑%36 Nalokson EAA ↔ Nalokson C <sub>min</sub> HB Nalokson C <sub>maks</sub> ↔	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.
<b>ÖSTROJEN BAZLI KONTRASEPTİFLER</b>		
Etinilestradiol Noretindron Günde bir kez 35 mcg/1 mg	Etinilestradiol EAA ↓%44 Etinilestradiol C <sub>min</sub> ↓%62 Etinilestradiol C <sub>maks</sub> ↓%32 Noretindron EAA ↓%14 Noretindron C <sub>min</sub> ↓%30 Noretindron C <sub>maks</sub> ↔	Östrojen bazlı kontraseptifler düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA 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.
<b>FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Erektile disfonksiyon tedavisinde; Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Bir etkileşim çalışmasında <sup>#</sup> , 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.	Avanafil ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Erektile disfonksiyon tedavisinde diğer PDE-5 inhibitörlerinin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte kullanılması dikkatle ele

		alınmalıdır. Eğer sildenafil, vardenafil ya da tadalafilin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte kullanılması endike ise, sildenafilin 48 saat içinde 25 mg'ı geçmeyen tek doz olarak, vardenafilin 72 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 düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan darunavir ile birlikte kullanılması, sildenafil ya da tadalafilin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir.	Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA 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 düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte verilmesi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için tadalafilin düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.
<b>PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ</b>		
Omeprazol Günde bir kez 20 mg	# Darunavir EAA ↔ # Darunavir C <sub>min</sub> ↔ # Darunavir C <sub>maks</sub> ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve proton pompası inhibitörleri doz ayarlaması

		yapılmaksızın kullanılabilir.
<b>SEDATİFLER/HİPNOTİKLER</b>		
Buspiron	Çalışılmamıştır.	Düşük doz ritonavir ile birlikte
Klorazepat	Sedatifler/hipnotikler CYP3A ile	uygulanan PREZISTA bu
Diazepam	kapsamlı biçimde metabolize	sedatifler/hipnotikler ile birlikte
Estazolam	edilir. PREZISTA/ritonavir ile	uygulandığında klinik takip önerilir
Flurazepam	birlikte uygulama bu ilaçların	ve sedatiflerin/hipnotiklerin daha
Triazolam	konsantrasyonunda büyük bir	düşük bir dozu düşünülmelidir.
Zoldipem	artışa yol açabilir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte
		uygulanan PREZISTA'nın triazolam
		ile birlikte kullanımı kontrendikedir.
Midazolam	Diğer CYP3A inhibitörlerine ait	Düşük doz ritonavir ile birlikte
	verilere dayanarak, midazolam	uygulanan PREZISTA'nın oral yolla
	oral yolla düşük doz ritonavir ile	uygulanan midazolam ile birlikte
	birlikte uygulanan PREZISTA ile	kullanımı kontrendike (bkz. Bölüm
	birlikte kullanıldığında,	4.3) iken düşük doz ritonavir ile
	midazolam plazma	birlikte uygulanan PREZISTA
	konsantrasyonlarının anlamlı	parenteral midazolam ile dikkatli
	şekilde yüksek olması	şekilde kullanılmalıdır.
	beklenmektedir.	
	Parenteral midazolam düşük doz	Eğer parenteral midazolam düşük
	ritonavir ile birlikte uygulanan	doz ritonavir ile birlikte uygulanan
	PREZISTA ile birlikte uygulanırsa	PREZISTA ile birlikte
	bu benzodiazepinin	kullanılacaksa, bu uygulamanın
	konsantrasyonunda büyük bir	solunum sıkıntısı ve/veya uzamış
	artışa neden olabilir. Parenteral	sedasyon durumunda uygun tıbbi
	midazolamın diğer proteaz	müdahale ve yakın klinik takibi
	inhibitörleriyle eş zamanlı	sağlayan bir yoğun bakım ünitesinde
	kullanımına ait veriler	(YBÜ) veya benzer bir ortamda
	midazolamın plazma düzeylerinde	yapılması gerekir. Özellikle de
	muhtemel 3-4 kat artışı ortaya	midazolamın tek bir dozundan daha
	koymaktadır.	fazlası uygulanırsa midazolam
		dozunda ayarlama düşünülmelidir.

† 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 yanısıra 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 bulaşması 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 fertilité etkisine ait veri yoktur. Darunavir tedavisi ile sıçanlarda çiftleşme ve fertilité 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 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

Güvenlilik profilinin 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, miyokardenfarktüsü, 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.

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 ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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 Seyrek	Trombositopeni, nütropeni, anemi, lökopeni Artan eozinofil sayısı
Bağımsızlık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon sendromu, (ilaca karşı) aşırı duyarlılık
Endokrin hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hipotiroidizm, kanda tiroid uyarıcı hormonun artması
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi
Yaygın olmayan	Gut, anoreksi, iştah azalması, kilo kaybı, kilo artışı, hiperglisemi, insülin direnci, yüksek yoğunluklu lipoprotein 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 enfarktüsü, 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 amilazı artışı, dispepsi, abdominal distansiyon, flatülans
Yaygın olmayan	Pankreatit, gastrit, gastroözofagal reflü hastalığı, aftöz stomatit, öğürtü, ağız kuruluğu, abdominal rahatsızlık, kabızlık, lipaz artışı, erüktasyon, oral disestezi,
Seyrek	Stomatit, hematemez, keilitis, dudak kuruluğu,

	paslı dil
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı
Yaygın olmayan	Hepatit, sitolitik hepatit, hepatic 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 bozuklukları 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, nefrolitiyazis, kan kreatinin artışı, proteinüri, bilirubinüri, dizüri, noktüri, pollakiüri
Seyrek	Kreatinin renal klirensinde azalma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Eretil 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

#### 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 olmadan raltegravir veya raltegravir olmadan PREZISTA içeren rejimlere göre, PREZISTA +raltegravir içeren rejimler ile tedavi gören tedavi deneyimli hastalarda nedenden bağımsız olarak daha sık meydana geldiği raltegravirin klinik geliştirme programı esnasında gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Döküntünün benzer oranlarda ilaca bağlı olarak oluştuğu araştırmacı tarafından tespit edilmiştir. Döküntünün maruz kalıma göre düzeltilmiş oranları (tüm nedenler) her 100 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 ile orta düzeyde olduğu gözlenmiş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

##### Metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi sırasında kilo ve kan lipidleri ve glukoz seviyeleri artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

##### Kas-iskelet anormallikleri

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

Özellikle bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı bulunan 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).

#### Pediyatrik popülasyon

Üç adet Faz II çalışmasından elde edilen 48 haftalık güvenlilik verileri analizine göre pediyatrik hastalarda güvenlilik değerlendirmeleri yapılmıştır. Aşağıdaki hasta popülasyonları incelenmiştir (bkz. Bölüm 5.1):

- 80 ART-deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu 6 ila 17 yaşındaki ve vücut ağırlığı en az 20 kg olan, diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde günde iki kere düşük dozda ritonavir ile birlikte PREZISTA tabletleri alan pediyatrik hasta
- 21 ART-deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu 3 ila <6 yaşındaki ve vücut ağırlığı 10 kg ila < 20 kg olan (16 katılımcının ağırlığı 15 kg ila <20 kg), diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde günde iki kere PREZISTA oral süspansiyonu ve düşük dozlu ritonavir alan pediyatrik hasta
- 12 ART-naif HIV-1 enfeksiyonlu 12 ila 17 yaşındaki ve vücut ağırlığı en az 40 kg olan, diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde günde iki kere PREZISTA tabletleri ve düşük dozlu ritonavir alan pediyatrik hasta (bkz. Bölüm 5.1).

Genel olarak, bu pediyatrik hastalardaki güvenlilik profili, erişkin popülasyonda gözlemlenen profile benzerdir.

#### 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 (TUFAM)'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 antidotu 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 hücrelerde 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 ortanca EC<sub>50</sub> değerleri 1.2-8.5 nM (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<sub>50</sub> değerleri < 0.1 ila 4.3 nM arasında değişmek üzere antiviral etki gösterir. Bu EC<sub>50</sub> değerleri 87 µM ile > 100 µM değerindeki hücresel toksisite konsantrasyonu aralığının %50'sinin oldukça altındadır.

#### Direnç:

Yabanıl 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 or M, T74P, L76V, I84V ve L89V) başlangıçta var olduğu ya da tedavi esnasında bu mutasyonların oluştuğu durumlarda virolojik cevabın düştüğünü göstermiştir.

EC<sub>50</sub>'de başlangıçtaki darunavir kat oran (FC) değişimindeki yükselme virolojik cevabın düşmesi ile ilgilidir. Alt ve üst klinik eşik değerler 10 ve 40 olarak 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 mutasyonlarının gelişimini göstermektedir.

	ARTEMIS	ODIN		TITAN
	PREZISTA /ritonavir günde 800/100 mg N=343	PREZISTA/ ritonavir günde 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 <sup>a</sup> n(%)	55 (%16.0)	65 (%22.1)	54 (%18.2)	31 (%10.4)
Virolojik supresyon sonrası viremi nüksü yaşayanlar	39 (%11.4)	11 (%3.7)	11 (%3.7)	16 (%5.4)
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	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
sakinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

<sup>a</sup> 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)

<sup>b</sup> 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 izolatin %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 erişkin hastalardaki klinik çalışmalar için PREZISTA 400mg Tabletler Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

### *ART deneyimli hastalarda günde 2 kez 100 mg ritonavir ile birlikte uygulanan günde iki kez 600 mg PREZISTA'nın etkililiği*

ART-deneyimli hastalarda ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA'nın (600/100 mg günde iki kez) etkililiğiyle ilgili kanıtlar, ART-deneyimli lopinavir naifi hastalarda gerçekleştirilen Faz III çalışması TITAN'ın 96 haftalık analizinden, ART-deneyimli ve DRV-RAM olmayan hastalarda gerçekleştirilen Faz III çalışması ODIN'ın 48 haftalık analizinden, ve ART-deneyimli ve yüksek düzey PI direnci olan hastalarda gerçekleştirilen Faz IIB çalışmaları POWER 1 ve 2'den elde edilmiştir.

TITAN, ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA (600/100 mg günde iki kere) ile lopinavir/ritonavirin (400/100 mg günde iki kere) ART deneyimli, lopinavir naifi HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda karşılaştırıldığı, randomize, kontrollü, açık etiketli bir Faz III çalışmasıdır. Her iki çalışma kolunda da, en az 2 antiretroviral içeren (NNRTI varlığında ya da yokluğunda NRTI'ler) Optimize Arka Plan Tedavisi (OBR) kullanılmıştır.

Aşağıdaki tabloda, TITAN çalışmasında gerçekleştirilen 48 haftalık analizin etkililik verileri görülmektedir.

TITAN			
Sonuçlar	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki kere + OBR N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg günde iki kere + OBR N=297	Tedavi farkı (farkın %95 CI değeri)
HIV-1 RNA <50 kopya/ml <sup>a</sup>	%70.8 (211)	%60.3 (179)	%10.5 (2.9; 18.1) <sup>b</sup>
Başlangıca göre	88	81	

medyan CD4+ hücre sayımı değişimi (< 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>			
---	--	--	--

<sup>a</sup> Yaklaşımlar TLOVR algoritmasına göre.

<sup>b</sup> Yanıt % değerindeki farkın normal bir tahminine göre.

<sup>c</sup> NC=F

48 haftada, PREZISTA/ritonavir tedavisine verilen virolojik yanıtta düşük etkili olmadığı (plazma HIV-1 RNA düzeyleri <400 ve <50 kopya/mL olan hasta yüzdesi olarak tanımlanır), hem ITT hem de OP popülasyonunda kanıtlanmıştır (önceden belirlenen %12'lik düşük etkili olmama sınırında). Bu sonuçlar, TITAN çalışmasındaki 96 haftalık tedavide elde edilen verilerin analizinde de teyit edilmiştir: 96 haftada, PREZISTA/ritonavir kolundaki hastaların %60.4'ünün HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/ml iken, lopinavir/ritonavir kolunda bu oran %55.2'dir [fark: %5.2, %95 CI (-2.8; 13.1)].

ODIN, günde bir kere PREZISTA/ritonavir 800/100 mg dozu ile günde iki kere PREZISTA/ritonavir 600/100 mg dozunun ART-deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda karşılaştırıldığı ve genotip direnci testlerinde darunavir için RAM görülmeyen (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ve HIV-1 RNA taraması >1,000 kopya/ml olan hastalarda gerçekleştirilen, randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmasıdır. Etkililik analizi, 48 haftalık tedaviye göre (aşağıdaki tabloya bakınız). Her iki kolda da ≥2 NRTI içeren bir optimize arka plan tedavisi (OBR) kullanılmıştır.

ODIN			
Sonuçlar	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg günde bir kere + OBR N=294	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki kere + OBR N=296	Tedavi farkı (farkın %95 CI değeri)
HIV-1 RNA <50 kopya/ml <sup>a</sup>	%72.1 (212)	%70.9 (210)	% 1.2 (-6.1; 8.5) <sup>b</sup>
Başlangıç HIV-1 RNA (kopya/ml)			
<100,000	%77.6 (198/255)	%73.2 (194/265)	%4.4 (-2.0; 11.9)
≥100,000	%35.9 (14/39)	%51.6 (16/31)	%-15.7 (-39.2; 7.7)
Başlangıç CD4+ hücre sayımı (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥100	%75.1 (184/245)	%72.5 (187/258)	%2.6 (-5.1; 10.3)
<100	%57.1 (28/49)	%60.5 (23/38)	%-3.4 (-24.5; 17.8)
HIV-1 kladı			
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 <sup>c</sup>	%55.2 (16/29)	%83.3 (25/30)	%-28.2 (-51.0; -5.3)
Başlangıca göre medyan CD4+ hücre sayımı değişimi (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	108	112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Yaklaşımlar TLOVR algoritmasına göredir.

<sup>b</sup> Yanıt % değerindeki farkın normal bir tahminine göre.

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

<sup>d</sup> Ortalamaların farkı

<sup>e</sup> Son Gözlemin İleriye Taşınması yaklaşımı

48 haftada, günde bir kere PREZISTA/ritonavir 800/100 mg tedavisi için plazma HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/mL olan hasta yüzdesi olarak tanımlanan virolojik yanıtın, günde iki kere PREZISTA/ritonavir 600/100 mg ile hem ITT hem de OP popülasyonunda düşük etkili olmadığı kanıtlanmıştır (önceden belirlenen %12'lik düşük etkili olmama sınırında).

ART-deneyimli hastalarda günde bir kere PREZISTA/ritonavir 800/100 mg tedavisi, bir ya da birden fazla darunavir direnciyle ilişkili mutasyon (DRV-RAM) olan ya da HIV-1 RNA düzeyi  $\geq 100,000$  kopya/mL ya da CD4+ hücre sayımı 100 hücre x 10<sup>6</sup>/l olan hastalarda kullanılmamalıdır (bk. Bölüm 4.2 ve 4.4). B dışında HIV-1 kladı olan hastalarla ilgili mevcut veri sınırlıdır.

POWER 1 ve POWER 2, ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA (günde iki kere 600/100 mg) ve araştırmacının seçtiği bir PI rejiminin daha önce birden fazla PI içeren rejimle başarısızlık yaşayan HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda karşılaştırıldığı, randomize, kontrollü çalışmalardır. Her iki çalışmada da, enfuvirtid (ENF) varlığında ya da yokluğunda en az 2 NRTI içeren bir OBR kullanılmıştır.

Aşağıdaki tabloda, havuz halindeki POWER 1 ve POWER 2 çalışmalarının 48 ve 96 haftalık etkililik verisi analizi görülmektedir.

	POWER 1 ve POWER 2 havuzu verileri					
	48 Hafta			96 Hafta		
Sonuçlar	PREZISTA/r itonavir 600/100 mg günde iki kere N=131	Kontrol N=124	Tedavi farkı	PREZISTA/r itonavir 600/100 mg günde iki kere N=131	Kontrol N=124	Tedavi farkı
HIV-1 RNA <50	%45.0 (59)	%11.3 (14)	%33.7 (%23.4;%44.1) <sup>c</sup>	%38.9 (51)	%8.9 (11)	%30.1 (20.1; 40.0) <sup>c</sup>

kopya/ml <sup>a</sup>						
Başlangıca göre medyan CD4+ hücre sayımı değişimi (x10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	103	17	86 (57; 114) <sup>c</sup>	133	15	118 (83.9; 153.4) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Yaklaşımlar TLOVR algoritmasına göre dir.

<sup>b</sup> Son Gözlemin İleriye Taşınması yaklaşımı

<sup>c</sup> %95 güven aralıkları

POWER çalışmalarında 96 haftalık tedaviden elde edilen verilerin analizi, devamlı antiretroviral etkililik ve immünolojik yarar göstermiştir.

48. haftada tam viral baskılama yanıtı veren 59 hastadan (<50 kopya/ml) 47'si (48. Haftada yanıt verenlerin %80'i), 96. Haftada da yanıt vermiştir.

*Başlangıç genotipi ya da fenotipi ve virolojik sonuç*

Başlangıç genotipi ve darunavir FC'nin (referansa göre duyarlılıkta değişim) virolojik sonuç için belirleyici faktör olduğu gösterilmiştir.

*Başlangıç genotipine<sup>a</sup>, , başlangıç darunavir FC durumuna ve enfuvirtid (ENF) kullanımına göre ritonavirle birlikte PREZISTA tedavisine (günde iki kere 600/100 mg) yanıt veren (24. Haftada HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/ml) hastaların oranı (%): POWER ve DUET çalışmalarının tedaviye göre analizi*

	Başlangıç mutasyonlarının sayısı <sup>a</sup>				Başlangıç DRV FC <sup>b</sup>			
	Tüm aralık	0-2	3	≥4	Tüm aralık	≤10	10-40	>40
Yanıt (24. Haftada HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/ml)								
Tüm hastalar	%45 455/1,014	%54 359/660	%39 67/172	%12 20/171	%45 455/1,014	%55 364/659	%29 59/203	%8 9/118
ENF kullanmayan /naif olmayan hastalar <sup>c</sup>	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Naif ENF kullanan	%60 165/273	%66 121/183	%62 32/52	%28 10/36	%60 165/273	%66 120/182	%61 34/56	%17 4/24

hastalar <sup>d</sup>								
-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

<sup>a</sup> PREZISTA/ritonavire yanıtın azalmasıyla ilişkilendirilen mutasyonlar listesindeki mutasyonların sayısı (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ya da M, T74P, L76V, I84V ve L89V)

<sup>b</sup> EC<sub>50</sub> kat değişimi

<sup>c</sup> "ENF kullanmayan/naif olmayan hastalar," ENF kullanmayan ya da ENF kullanan ama ilk kez kullanmayan hastalardır

<sup>d</sup> "Naif ENF kullanan hastalar," ilk kez ENF kullanan hastalardır.

### Pediyatrik hastalar

12 ile 17 yaşları arasındaki ART-naif pediyatrik hastalardaki klinik çalışma sonuçları için, PREZISTA 400 mg Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

### 6 ila <18 yaşındaki ve en az 20 kg ağırlığındaki ART-deneyimli pediyatrik hastalar

DELPHI, 80 ART-deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu 6 ila 17 yaşındaki ve en az 20 kg ağırlığındaki pediyatrik hastada PREZISTA ile düşük dozlu ritonavirin farmakokinetiği, güvenliliği, tolerabilitesi ve etkililiğinin incelendiği, açık etiketli bir Faz II çalışmasıdır. Bu hastalara, diğer antiretroviral ajanlarla birlikte günde iki kere PREZISTA/ritonavir verilmiştir (vücut ağırlığına göre doz önerileri için bk. Bölüm 4.2). Virolojik yanıt, plazma HIV-1 RNA virüs yükünde başlangıca göre en az 1.0 log<sub>10</sub> düşüş olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmada, oral ritonavir çözeltisine intolerans nedeniyle (örn. tadından iğrenme) nedeniyle tedaviyi bırakma riski olan hastaların kapsül formülasyonuna geçmelerine izin verilmiştir. Oral ritonavir çözeltisi alan 44 hastanın 27'si 100 mg kapsül formülasyonuna geçmiş ve gözlemlenen güvenlilik değişim olmaksızın ağırlık bazlı ritonavir dozunu aşmıştır.

DELPHI	
48. haftada sonuçlar	PREZISTA/ritonavir N=80
HIV-1 RNA <50 kopya/ml <sup>a</sup>	%47.5 (38)
Başlangıca göre ortalama CD4+ hücre sayımı değişimi <sup>b</sup>	147

<sup>a</sup> Yaklaşımlar TLOVR algoritmasına göre dir.

<sup>b</sup> Tamamlamayanlar başarısızlık olarak alınmıştır: erken bırakan hastalar, 0'a eşit değişim olarak alınmıştır.

TLOVR virolojik olmayan başarısızlık sansürlü algoritmasına göre, 24 hasta (%30.0) virolojik başarısızlık yaşamış, bunların 17'si (%21.3) geri tepme göstermiş ve 7'si (%8.8) yanıt vermemiştir.

### 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 bağlı 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  $88.1 \pm 59.0$  l (ortalama±standart sapma) idi ve günde 2 kez 100 mg ritonavir varlığında  $131 \pm 49.9$  l (ortalama±standart sapma)'ya yükseldi.

### Biyotransformasyon:

İnsan karaciğer mikrozoamlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, darunavirin esas olarak oksidatif metabolizmaya uğradığını göstermektedir. Darunavir büyük ölçüde hepatik CYP sistemi tarafından ve hemen hemen yalnızca izo enzim CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir <sup>14</sup>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 HIV'e karşı etkisinden en az 10 kat daha düşük etki göstermiştir.

### Eliminasyon:

400/100 mg'lık bir <sup>14</sup>C-darunavir/ritonavir dozundan sonra, uygulanan <sup>14</sup>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 uygulanan 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, PREZISTA 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 :

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

PREZISTA 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) ve 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.

<b>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</b>			
<b>Toplam darunavir sonuçları</b> (ortalama±standart sapma)	<b>Hamileliğin 2. üç aylık dönemi</b> (n=11) <sup>a</sup>	<b>Hamileliğin 3. üç aylık dönemi (n=11)</b>	<b>Doğum sonrası (6-12 hafta) (N=11)</b>
C <sub>maks</sub> , ng/ml	4,601 ± 1,125	5,111 ± 1,517	6,499 ± 2,411
EAA <sub>12sa</sub> , ng. sa /ml	38,950 ± 10,010	43,700 ± 16,400	55,300 ± 27,020
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>b</sup>	1,980 ± 839,9	2,498 ± 1,193	2,711 ± 2,268

<sup>a</sup>EAA<sub>12sa</sub> için n=10

<sup>b</sup> Kantifikasyon alt limiti altında kalan C<sub>min</sub> 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 <sub>maks</sub> , ng/ml	4,988 ± 1,551	5,138 ± 1,243	7,445 ± 1,674
EAA <sub>12sa</sub> , ng. sa /ml	61,303 ± 16,232	60,439 ± 14,052	94,529 ± 28,572
C <sub>min</sub> , ng/ml <sup>a</sup>	1,193 ± 509	1,098 ± 609	1,572 ± 1,108

<sup>a</sup> 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<sub>maks</sub>, EAA<sub>12sa</sub> ve C<sub>min</sub> için ortalama bireyler arası değerler sırasıyla %28, %24 ve %17 daha düşüktü; hamileliğin 3. üç aylık döneminde doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam darunavir C<sub>maks</sub>, EAA<sub>12sa</sub> ve C<sub>min</sub> değerleri sırasıyla %19, %17 daha düşüktü 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<sub>maks</sub>, EAA<sub>12sa</sub> ve C<sub>min</sub> için ortalama bireyler arası değerler sırasıyla %34, %34 ve %32 daha düşüktü; hamileliğin 3. üç aylık döneminde doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam darunavir C<sub>maks</sub>, EAA<sub>12sa</sub> ve C<sub>min</sub> değerleri sırasıyla %31, %35 ve %50 daha düşüktü.

### 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. Sıçanda önemli hedef organlar olarak hematopoetik sistem, kan koagülasyon sistemi, karaciğer ve tiroid tanımlanmıştır. Kırmızı kan hücresiyle bağlantılı parametrelerde, aktive kısmi tromboplastik zamanında (PTT) artışlarla birlikte değişken, ancak sınırlı bir azalma gözlenmiştir.

Karaciğer (hepatosit hipertrofisi, vakuolleşme, karaciğer enzimlerinin yükselmesi) ve tiroid (foliküler hipertrofi) değişiklikleri gözlenmiştir. Sıçanlarda, yalnızca darunavir tedavisine

kiyasla 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 luteum 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 düşüğe ve 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 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 pediyatrik 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 herhangi bir diğerk 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 değışikleri gözlenmiştir.

Darunavir insan lenfositlerindeki bakteriyel revers mutasyon (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 Çekirdeđi

Mikrokristalin selüloz  
Kolloidal anhidroz silika  
Krospovidon  
Magnezyum stearat

#### Tabletin film kaplaması

Poli (vinil alkol) – kısmen hidrolize  
Makrogol 3350  
Titanyum dioksit (E171)  
Talk

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi 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 tabletler, 240 tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) plastik 160 ml 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 Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,  
Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul  
Tel: 0.216. 538 20 00  
Faks: 0.216. 538 24 99

### **8. RUHSAT NUMARASI**

131/37

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 09.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**