

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREZISTA 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 600 mg darunavire karşılık gelen 650,46 mg darunavir etanolat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet en fazla 2,75 mg günbatımı sarısı FCF (E110) içerir

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "600 mg" ve diğer yüzünde "TMC" baskısı olan oval biçimli turuncu tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

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

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olan yetişkin hastalar

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

Spesifik renklendirici ajanlara karşı aşırı duyarlılık ihtimali ya da 600 mg tabletleri yutmada güçlük varsa önerilen dozu sağlamak için 75 mg ve 150 mg tabletlerin kullanılması uygundur.

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olmayan yetişkin hastalar

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

Uygulama şekli:

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

Unutulan doz için öneri

Eğer PREZISTA ve/veya ritonavir'in günlük tek dozu alınması gereken zamanda unutulduğunda 6 saat içinde hatırlanırsa, reçetelenen PREZISTA ve ritonavir dozunun yiyeceklerle birlikte mümkün olduğu kadar çabuk alınması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Eğer alınması gereken zamandan 6 saat sonra fark edilirse, unutulan 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 hepatik 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 profiline kötüleşmesiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle,

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

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

PREZISTA 3 yaşın veya 15 kg vücut ağırlığının altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır çünkü bu popülasyon için doz yeterli sayıda hastada belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon :

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

Gebelik ve doğum sonrası:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

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

PREZISTA ile düşük doz ritonavir kombinasyonunun rifampisin gibi güçlü CYP3A indükleyicilerinin ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

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

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

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

- Amiodaron, bepridil, dronaderon, ivabradin, kinidin, ranolazin,
- Alfuzosin
- Astemizol, terfenadin
- Böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında kolşisin (bkz. Bölüm 4.5),
- Ergot türevleri (örneğin, dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin),
- Elbasvir/grazoprevir
- Sisaprid
- Dapoksetin
- Domperidon
- Naloksefol
- Lurasidon, pimozid, ketiapin, sertindol (bkz. Bölüm 4.5),
- Triazolam, ağızdan alınan midazolam (parenteral olarak alınan midazolam hakkında uyarı için, bkz. Bölüm 4.5)
- Sildenafil (pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanıldığında), avanafil
- Simvastatin, lovastatin ve lomitapid (bkz. Bölüm 4.5)
- Dabigatran ve tikagrelor (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedaviyle etkili viral supresyonun cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmışsa da, küçük bir risk göz ardı edilememektedir. 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 farmakokinetik güçlendirici olarak düşük doz ritonavir ile birlikte ve diğer antiretroviral tıbbi ürünler ile kombine olarak oral yoldan verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2). Dolayısıyla, PREZISTA ile tedaviye başlanmadan önce ritonavirin Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurulmalıdır.

Bölüm 4.2'de önerilen ritonavir dozunun artırılması, darunavir konsantrasyonlarını anlamlı derecede etkilememiştir. Ritonavir dozunun değiştirilmesi önerilmemektedir.

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-1RNA \geq 100.000 kopya/ml veya CD4+ hücre sayımı <100 hücre $\times 10^6/l$ olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2). ≥ 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).

Gebelik:

PREZISTA/ritonavir gebelik sırasında ancak potansiyel yararı potansiyel riskine ağır basıyorsa kullanılabilir. Hamile kadınlarda darunavir maruziyetini daha da azaltabilecek ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Yaşlılar:

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

Ciddi cilt reaksiyonları:

Darunavir/ritonavir klinik geliştirme programı (N=3,063) sırasında, hastaların %0.4'ünde ateş ve/veya transaminaz artışının eşlik edebileceği ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. DRESS (İlaça Bağlı Döküntü ile birlikte Eozinofili ve Sistemik Semptomlar) ve Stevens-Johnson Sendromu nadiren (<0.1) ve pazarlama sonrası deneyim sırasında toksik epidermal nekroliz ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz bildirilmiştir. Ciddi cilt reaksiyonu belirti veya semptomları gelişmesi halinde PREZISTA tedavisini hemen kesiniz. Bunlar, şiddetli döküntü veya

ateşlenmenin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık, halsizlik, kas veya eklem ağrıları, içi sıvı dolu kabartılar, oral lezyonlar, konjunktivit, hepatit ve/veya eozinofiliyi içermektedir fakat bunlarla sınırlı değildir.

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

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

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

Eşlik eden hastalığı 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 ya

da orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

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

Hemofili hastaları:

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

Kilo ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi süresi boyunca kilo artışı, kan lipid seviyelerinde ve glukozda artış meydana gelebilir. Bu değişiklikler hastalık kontrolünün ve yaşam tarzının bir parçası olabilir. Kilo alımı için herhangi bir tedavi ile ilişkilendirilecek güçlü bir kanıt bulunmaz iken, lipidler için bazı vakalarda tedavi etkisine dair kanıtlar vardır. Kan lipidleri ve glukoz görüntülemesi için HIV tedavi kılavuzları referans alınır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun tedavi edilmelidir.

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 kombine antiretroviral tedaviye (KART) maruz kalan hastalarda rapor edilmiştir. Hastaların eklem ağrısı ve acısı, eklem sertliği veya hareket etmede güçlük çekmeleri durumunda doktora başvurmaları önerilir.

İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu:

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlatılması sırasında ciddi immün yetersizliği olan HIV ile enfekte olmuş hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların

ağırlaşmasına neden olabilir. Tipik olarak bu tip reaksiyonlar KART'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. Ek olarak, herpes simpleks ve herpes zoster reaktivasyonu düşük doz ritonavirle uygulanan PREZISTA'lı klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da oluştuğu bildirilmiştir (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit 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:

Çeşitli etkileşim çalışmaları önerilen darunavir dozundan daha düşük dozlarla gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, eş zamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin etkileri az tahmin edilebilir ve güvenliliğin klinik olarak izlenmesi gerekebilir. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler hakkında bilgi almak için Bölüm 4.5'e bakınız.

Efavirenzin günde bir kez arttırılmış PREZISTA ile kombinasyonu optimalin altında darunavir C_{min} 'e neden olabilir. Efavirenz, PREZISTA ile kombinasyon halinde kullanılırsa PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki kere rejimi kullanılmalıdır.

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

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

Bu tıbbi ürün tablet başına 1 mmol'den düşük düzeyde sodyum (23 mg) içermektedir, yani gerçek anlamda 'sodyum içermemektedir'.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirden etkilenebilecek tıbbi ürünler Darunavir ve ritonavir CYP3A, CYP2D6 ve P-gp'nin inhibitörleridir. Darunavir/ritonavir ile esas 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 bunların kendi terapötik etkisini ve istenmeyen reaksiyonlarını arttırabilir veya süresini uzatabilir.

Darunavir/ritonavirin, aktif metaboliti/metabolitleri CYP3A tarafından oluşturulan ilaçlarla birlikte uygulanması, bu aktif metabolitin/metabolitlerin plazma konsantrasyonlarının azalmasına ve potansiyel olarak terapötik etkilerinin ortadan kalkmasına yol açabilir (aşağıdaki Etkileşim tablosuna bakınız).

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

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

Sitokrom CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerin bir karışımını kullanan bir klinik çalışma, darunavir/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 etki sadece *in vitro* koşullarda çalışılmışsa da, darunavir ve ritonavirin esas olarak CYP2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle (örn., paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) birlikte uygulanması bu tip tıbbi ürünlere sistemik maruz kalımda azalmaya yol açabilir ve onların terapötik etkisini azaltabilir veya süresini kısaltabilir.

Ritonavir P-glikoprotein, OATP1B1 ve OATP1B3 taşıyıcılarını inhibe eder ve bu taşıyıcıların substratlarıyla birlikte uygulama bu bileşiklerin (örn., dabigatran eteksilat, digoksin, statinler ve bosentan) plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabilir (bkz. aşağıdaki Etkileşim tablosu).

Darunavir/ritonavire maruz kalımı etkileyen tıbbi ürünler

Darunavir ve ritonavir CYP3A ile metabolize edilir. CYP3A aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin darunavir ve ritonavir klirensini arttırması beklenir ve bunun da darunavirin plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açarak terapötik etki kaybı ve muhtemel direnç gelişimi ile sonuçlanmasına neden olur (Örneğin, rifampisin, St. John's Wort ve lopinavir).

Darunavir ve ritonavirin CYP3A'yı inhibe eden diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanılması, darunavir ve ritonavirin klirensini azaltabilir ve darunavir ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir (Örneğin indinavir, klotrimazol gibi azol antifungallar). Bu etkileşimler aşağıdaki etkileşim tablosunda gösterilmektedir.

Etkileşim tablosu

PREZISTA/ritonavir ile antiretroviral ve non-antiretroviral tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmiştir. Henüz belirlenmemiş olan etkileşimler "HB" şeklinde verilmektedir. Her farmakokinetik parametrenin yanında bulunan okun yönü, geometrik ortalama 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.

Aşağıda belirtilen ilaç-ilaç etkileşimi örnekleri kapsamlı değildir ve bu nedenle PREZISTA ile birlikte uygulanan her ilacın Kısa Ürün Bilgisi; metabolizma yolu, etkileşim yolları, potansiyel riskler ve birlikte uygulamaya yönelik alınacak spesifik önlemler açısından dikkate alınmalıdır.

DİĞER TIBBİ ÜRÜNLERLE ETKİLEŞİMLER VE DOZ ÖNERİLERİ		
Terapötik alanlara göre tıbbi ürün örnekleri	Etkileşim	Birlikte uygulamaya yönelik tavsiyeler
	Geometrik ortalama değerinde değişim	
HIV ANTİRETROVİRALLER		
<i>İntegraz zincir transfer inhibitörleri</i>		
Dolutegravir	dolutegravir EAA ↓ %22 dolutegravir C ₂₄ saat ↓ %38 dolutegravir C _{maks} ↓ %11 darunavir ↔* * Geçmişteki farmakokinetik verilerle çalışmalar arası karşılaştırmalar yapılarak	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA doz ayarlaması yapılmaksızın dolutegravir ile eş zamanlı kullanılabilir.
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 gözükmemektedir. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve raltegravir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
<i>Nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar)</i>		
Didanosin Günde bir kez 400 mg	Didanosin EAA ↓ %9 Didanosin C _{min} HB Didanosin C _{maks} ↓ %16 Darunavir EAA ↔ Darunavir C _{min} ↔ Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve didanosin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Didanosinin aç karnına

		alınması gereklidir; dolayısıyla, yemeklerle birlikte alınan PREZISTA/ritonavir uygulamasından 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır.
Tenofovir disoproksil Günde bir kez 245 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 dolayı)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA tenofovir disoproksil ile kombine edildiğinde, özellikle altta yatan sistemik ya da renal bozukluğu olan hastalarda veya nefrotoksik ajanlar almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesi endike olabilir.
Emtrisitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	PREZISTA + düşük doz ritonavir ile kombine kullanımda emtrisitabin/tenofovir alafenamid için önerilen doz, günde bir kez 200/10 mg'dır.
Abakavir Emtrisitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Çalışılmamıştır.Primer olarak renal yolla atılan diğer NRTI'ların (zidovudin, emtrisitabin, stavudin, lamivudin) atılım yollarının farklı olmasına ve abakavir metabolizmasında CYP450'nin aracılık etmemesine dayanarak,	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, bu NRTI'lar ile doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

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

Etravirin Günde iki kez 100 mg	Etravirin EAA ↓ %37 Etravirin C _{min} ↓ %49 Etravirin C _{maks} ↓ Darunavir EAA ↑ %15 Darunavir C _{min} ↔ Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve <u>günde iki kez 200 mg</u> etravirin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Nevirapin Günde iki kez 200 mg	Nevirapin EAA ↑ %27 Nevirapin C _{min} ↑ %47 Nevirapin C _{maks} ↑ %18 #Darunavir konsantrasyonları önceden edinilmiş verilerle uyumludur. (↑ Nevirapin, CYP3A inhibisyonu nedeniyle)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve nevirapin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Rilpivirin Günde bir kez 150 mg	Rilpivirin EAA ↑ %130 Rilpivirin C _{min} ↑ %178 Rilpivirin C _{maks} ↑ %79 Darunavir EAA ↔ Darunavir C _{min} ↓ %11 Darunavir C _{maks}	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve rilpivirin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
<i>HIV Proteaz inhibitörleri (PI)- birlikte ek düşük doz ritonavir uygulaması olmaksızın[†]</i>		
Atazanavir Günde bir kez 300 mg	Atazanavir EAA ↔ Atazanavir C _{min} ↑ %52 Atazanavir C _{maks} ↓ %11 #Darunavir EAA ↔ #Darunavir C _{min} ↔ #Darunavir C _{maks} ↔ Atazanavir: Atazanavir/ritonavir (günde bir kez 300/100 mg) ve darunavir/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile kombinasyon halinde	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve atazanavir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

	<p>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 C_{min} ↑ %125</p> <p>İndinavir C_{maks} ↔</p> <p>#Darunavir EAA ↑ %24</p> <p>#Darunavir C_{min} ↑ %44</p> <p>#Darunavir C_{maks} ↑ %11</p> <p>İndinavir: İndinavir/ritonavir (günde iki kez 800/100 mg) ve indinavir/darunavir/ritonavir (günde iki kez 800/400/100 mg) karşılaştırması.</p> <p>Darunavir: Darunavir /ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve darunavir/ritonavir 400/100 mg ile kombinasyon halinde indinavir (günde iki kez 800 mg) karşılaştırması.</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında intolerans gelişmesi halinde, indinavir dozunun günde iki kez 800 mg'dan günde iki kez 600 mg'a düşürülmesi gerekebilir.</p>
<p>Sakinavir</p> <p>Günde iki kez 1.000 mg</p>	<p>#Darunavir EAA ↓ %26</p> <p>#Darunavir C_{min} ↓ %42</p> <p>#Darunavir C_{maks} ↓ %17</p> <p>Sakinavir EAA ↓ %6</p> <p>Sakinavir C_{min} ↓ %18</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile sakonavirin kombine edilmesi</p>

	<p>Sakinavir C_{maks} ↓ %6</p> <p>Sakinavir: Sakinavir/ritonavir (günde iki kez 1.000/100 mg) ve sakinavir/darunavir/ritonavir (günde iki kez 1.000/400/100 mg) karşılaştırması.</p> <p>Darunavir: Darunavir /ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve darunavir/ritonavir 400/100 mg ile kombinasyon halinde</p>	önerilmemektedir.
HIV Proteaz inhibitörleri (PI)- düşük doz ritonavir uygulamasıyla birlikte[‡]		
<p>Lopinavir/ritonavir Günde iki kez 400/100 mg</p> <p>Lopinavir/ritonavir Günde iki kez 533/133,3 mg</p>	<p>Lopinavir EAA ↑ %9 Lopinavir C_{min} ↑ %23 Lopinavir C_{maks} ↓ %2 Darunavir EAA ↓ %38[‡] Darunavir C_{min} ↓ %51[‡] Darunavir C_{maks} ↓ %21[‡] Lopinavir EAA ↔ Lopinavir C_{min} ↑ %13 Lopinavir C_{maks} ↑ %11 Darunavir EAA ↓ %41 Darunavir C_{min} ↓ %55 Darunavir C_{maks} ↓ %21 [‡] Doza göre normalize edilmemiş değerlere dayanarak.</p>	<p>Darunavir maruziyetinde (EAA) %40'lık azalma nedeniyle, kombinasyon için uygun dozlar belirlenmemiştir. Bu nedenle, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombinasyon ürünü lopinavir/ritonavir kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).</p>
CCR5 ANTAGONİSTİ		
<p>Maravirok Günde iki kez 150 mg</p>	<p>Maravirok EAA ↑ %305 Maravirok C_{min} HB Maravirok C_{maks} ↑ %129 Darunavir ve ritonavir</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında,</p>

	konsantrasyonları önceden edinilmiş verilerle uyumluydu.	maravirok dozu günde iki kez 150 mg olmalıdır.
α1-ADRENORESEPTÖR ANTAGONİSTİ		
Alfuzosin	Teorik varsayımlara dayandırılarak, PREZISTA'nın alfuzosin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir (CYP3A inhibisyonu).	Düşük doz ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA ve alfuzosinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
ANESTEZİK		
Alfentanil	Çalışılmamıştır. Alfentanil metabolizması CYP3A aracılığında gerçekleşir ve bu nedenle düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile inhibe olabilir.	Düşük doz ritonavir ve PREZISTA ile eş zamanlı kullanım alfentanil dozunun azaltılmasını gerektirebilir ve gecikmiş veya uzamış solunum sıkıntısı riskleri yönünden takip gerektirir.
ANTIANGİNA/ANTIARİTMİK		
Disopiramid Flekainid Lidokain (sistemik) Meksiletin Propafenon Amiodaron Beprihidil	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın antiaritmiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenir (CYP3A ve/veya CYP2D6 inhibisyonu).	Düşük doz ritonavir ve PREZISTA ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması ve bu antiaritmiklerin terapötik konsantrasyonunun izlenmesi (eğer mevcutsa) önerilir. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan

Dronedaron		PREZISTA ile
Ivabradin Kinidin Ranolazin		amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin veya ranolazinin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Digoksin Tek doz 0,4 mg	Digoksin EAA ↑ %61 Digoksin C _{min} HB Digoksin C _{maks} ↑ %29 (↑ digoksin, olası bir Pgp inhibisyonu nedeniyle)	Digoksinin dar bir terapötik indekse sahip olması nedeniyle, darunavir/ritonavir tedavisindeki hastalara digoksin verilmesi durumunda, başlangıçta mümkün olan en düşük digoksin dozunun reçetelenmesi önerilmektedir. Hastanın bütünsel klinik durumu değerlendirilmeli ve digoksin dozu, istenilen klinik etkiye ulaşmaya kadar, dikkatle titre edilmelidir.
ANTİBİYOTİK		
Klaritromisin Günde iki kez 500 mg	Klaritromisin EAA ↑ %57 Klaritromisin C _{min} ↑ %174 Klaritromisin C _{maks} ↑ %26 #Darunavir EAA ↓ %13 #Darunavir C _{min} ↑ %1 #Darunavir C _{maks} ↓ %17 PREZISTA/ritonavir ile kombine edildiğinde 14-OH-	Klaritromisin, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, önerilen doz

		için klaritromisinin Kısa
	klaritromisin konsantrasyonları saptanamaz durumdaydı. (↑ klaritromisin, CYP3A inhibisyonu ve olası bir P-gp inhibisyonu nedeniyle)	Ürün Bilgisi'ne başvurulmalıdır
ANTİKOAGÜLANLAR		
Apiksaban Edoksaban Rivaroksaban	Çalışılmamıştır. PREZISTA ile bu antikoagülanların birlikte uygulanması antikoagülanın konsantrasyonlarını arttırabilir, bu da kanama riskinin artmasına neden olabilir. (CYP3A ve/veya P-gp inhibisyonu)	Düşük doz ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA ile bu antikoagülanların birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Dabigatran Tikagrelor	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulama, dabigatran veya tikagrelor maruziyetinde önemli bir artışa yol açabilir.	Güçlendirilmiş PREZISTA'nın dabigatran veya tikagrelor ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Klopidogrel	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA ile klopidogrelin birlikte uygulanmasının, klopidogrelin antiplatelet aktivitesini azaltabilecek olan klopidogrel aktif metabolit plazma konsantrasyonunu azaltması beklenmektedir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile klopidogrelin birlikte uygulanması önerilmemektedir. CYP inhibisyonu veya induksiyonundan etkilenmeyen diğer antitrombotiklerin (örn., prasugrel) kullanılması

		önerilir.
Varfarin	Çalışılmamıştır. Darunavir/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonları etkilenebilir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile varfarin kombine edildiğinde, uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilmektedir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Fenobarbital Fenitoin	Çalışılmamıştır. Fenobarbital ve fenitoinin, darunavirin ve farmakogüçlendiricisinin plazma konstantrasyonlarını azaltması beklenmektedir (CYP450 enzimlerinin indüksiyonu).	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile bu ürünler kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır.
Karbamazepin Günde iki kez 200 mg	Karbamazepin EAA ↑ %45 Karbamazepin C _{min} ↑ %54 Karbamazepin C _{maks} ↑ %43 Darunavir EAA ↔ Darunavir C _{min} ↓ %15 Darunavir C _{maks} ↔	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.
Klonazepam	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA'nın klonazepam ile birlikte uygulanması, klonazepam konsantrasyonlarını artırabilir. (CYP3A inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA'nın klonazepam ile birlikte uygulanması sırasında klinik izlem önerilir.
ANTİDEPRESANLAR		
Paroksetin Günde bir kez 20 mg Sertralin Günde bir kez 50 mg Amitriptilin Desipramin İmipramin Nortriptilin Trazodon	Paroksetin EAA ↓ %39 paroksetin Cmin ↓ %37 paroksetin Cmaks ↓ %36 #darunavir AUC ↔ #darunavir Cmin ↔ #darunavir Cmaks ↔ sertralin EAA ↓ %49 sertralin Cmin ↓ %49 sertralin Cmaks ↓ %44 #darunavir EAA ↔ #darunavir Cmin ↓ %6 #darunavir Cmaks ↔ Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile bu antidepresanların eş zamanlı kullanımı antidepresanın plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu).	Düşük doz ritonavir ve 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 PREZISTA tedavisine başlayan hastalar antidepresan yanıtı yönünden izlenmelidir.

		Bu antidepresanlar ile birlikte düşük doz ritonavir ve PREZISTA uygulanırken klinik takip önerilir ve antidepresan dozunda ayarlama gerekebilir.
ANTIEMETİKLER		
Domperidon	Çalışılmamıştır.	Güçlendirilmiş PREZISTA ile domperidonun birlikte kullanımı kontrendikedir.
ANTİFUNGALLER		
Vorikonazol	Çalışılmamıştır. Ritonavir, plazma vorikonazol konsantrasyonlarını azaltabilir (CYP450 enzimlerinin induksiyonu).	Yarar/risk oranı değerlendirmesi vorikonazol kullanımını doğrulamadığı sürece, düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile vorikonazol kombine edilmemelidir.
Flukonazol İsavukonazol İtrakonazol Posakonazol	Çalışılmamıştır. PREZISTA, antifungal plazma konsantrasyonlarını ve posakonazol, isavukonazol, itrakonazol veya flukonazol da darunavir konsantrasyonlarını artırabilir. (CYP3A ve/veya P-gp inhibisyonu)	Dikkatli olunması ve klinik izlem uygulanması önerilir. Birlikte uygulama gerektiğinde ise, günlük itrakonazol dozu 200 mg'ı geçmemelidir.
Klotrimazol	Çalışılmamıştır.	

	<p>Klotrimazol ile düşük doz ritonavirle güçlendirilmiş darunavirin eş zamanlı sistemik kullanımı, darunavirin ve/veya klotrimazolün plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Darunavir EAA24s ↑ %33 (popülasyon farmakokinetik modeline göre).</p>	
ANTİGUT İLAÇLAR		
Kolşisin	<p>Çalışılmamıştır. Kolşisin ile birlikte darunavir/ düşük doz ritonavir kullanımı, kolşisin maruziyetini artırabilir (CYP3A ve/veya P-glikoprotein inhibisyonu).</p>	<p>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 hastalara, PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte kolşisin kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).</p>

ANTİMALARYALLER		
Artemeter/Lumefantrin 80/480 mg, 0, 8, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde 6 doz	Artemeter EAA ↓ %16 Artemeter C _{min} ↔ Artemeter C _{maks} ↓ %18 Dihidroartemisinin EAA ↓ %18 Dihidroartemisinin C _{min} ↔ Dihidroartemisinin C _{maks} ↓ %18 Lumefantrin EAA ↑ %175 Lumefantrin C _{min} ↑ %126 Lumefantrin C _{maks} ↑ %65 Darunavir EAA ↔ Darunavir C _{min} ↓ %13 Darunavir C _{maks} ↔	PREZISTA ve artemeter/lumefantrin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir; ancak, lumefantrin maruziyetindeki artış nedeniyle kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin Rifapentin	Çalışılmamıştır. 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 indüksiyonu). Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan diğer proteaz inhibitörlerinin dozunu arttırarak, azalan sistemik maruziyetin üstesinden gelinmeye çalışılırken, rifampisin ile yüksek sıklıkta karaciğer reaksiyonları	Rifampisin ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Rifapentin ile eş zamanlı düşük doz ritonavir/PREZISTA kombinasyonu önerilmez.

	gözlenmiştir.	
Rifabutin Gün aşırı bir kez 150 mg	<p>Rifabutin EAA** ↑%55 Rifabutin C_{min}** ↑ HB Rifabutin C_{maks}** ↔ Darunavir EAA ↑%53 Darunavir C_{min} ↑ %68 Darunavir C_{maks} ↑ %39 **aktif rifabutin bileşiklerinin toplamı (ana ilaç + 25-<i>O</i>-dezasetil metaboliti)</p> <p>Etkileşim çalışmasında, tek başına günde bir kez 300 mg rifabutin ile gün aşırı bir kez 150 mg rifabutin tedavisi ile PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) kombinasyonu arasında kıyaslanabilir bir günlük sistemik rifabutin maruziyeti bulunduğu ve aktif metabolit 25-<i>O</i>-dezasetil rifabutinin günlük maruziyetinde 10 kat civarında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, aktif rifabutin bileşikleri toplamının (ana ilaç + 25-<i>O</i>-dezasetil metaboliti) EAA değeri 1,6 kat artarken, C_{maks} kıyaslanabilir düzeyde kalmıştır.</p> <p>Günde bir kez 150 mg referans dozuyla kıyaslama verisi bulunmamaktadır.</p> <p>(Rifabutin, CYP3A'nın</p>	<p>Ritonavir ile PREZİSTA kombinasyonunun birlikte 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 güvenlik profili temelinde, rifabutin varlığında darunavir maruziyetindeki artış, PREZISTA/ritonavir dozunda ayarlama yapılmasını</p>

	indükleyicisi ve substratıdır). Rifabutin (gün aşırı bir kez 150 mg), PREZISTA 100 mg ritonavir ile birlikte uygulandığında sistemik darunavir maruziyetinde artış gözlenmiştir.	gerektirmemektedir. Farmakokinetik modelleme verileri temelinde, %75'lik doz azaltımı, 300 mg/gün'ün dışında dozlarda rifabutin almakta olan hastalar için de geçerlidir.
--	--	---

ANTİNEOPLASTİKLER

Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu antineoplastiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Düşük doz ritonavir/PREZISTA ile birlikte uygulandıklarında bu tıbbi ürünlerin konsantrasyonları artabilir ve bu ajanlarla sıklıkla ilişkili istenmeyen olay potansiyelinde artış ortaya çıkabilir. Bu antineoplastik ajanlardan biri ile Düşük doz ritonavir/PREZISTA kombine edilirken dikkatli olunmalıdır. Everolimus veya irinotekan ile Düşük doz ritonavir/PREZISTA'nın eş zamanlı kullanımı önerilmez.
Everolimus İrinotekan		

ANTİPSİKOTİKLER/NÖROLEPTİKLER		
Ketiapin	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu antipsikotiklerin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir. (CYP3A inhibisyonu)	PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ve ketiapin ile birlikte uygulanması kontrendikedir. Çünkü eş zamanlı uygulama ketiapinle ilişkili toksisiteyi arttırabilir. Ketiapin konsantrasyonlarında artış komaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3).
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Çalışılmamıştır. Düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZISTA'nın bu antipsikotiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir.	Düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZISTA ile birlikte uygulandıklarında bu ilaçların dozunda azaltma gerekebilir.
Lurasidon Pimozid Sertindol	(CYP3A, CYP2D6 ve/veya P-gp inhibisyonu)	Düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZISTA'nın lurasidon, pimozid veya sertindol ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
BETA-BLOKERLER		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Çalışılmamıştır. PREZISTA'nın bu beta-blokerlerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP2D6 inhibisyonu)	PREZISTA ile beta-blokerler birlikte uygulanırken klinik takip önerilir. Beta-blokerin daha düşük bir dozu düşünülmelidir.

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Çalışılmamıştır. Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenebilir. (CYP3A ve/veya CYP2D6 inhibisyonu)	Bu ilaçlar PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.
KORTİKOSTEROİDLER		
Öncelikli olarak CYP3A ile metabolize olan kortikosteroidler (betametazon, budesonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamsinolon dahil olmak üzere)	Flutikazon: 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. Yüksek sistemik	Düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZISTA ve CYP3A tarafından metabolize edilen kortikosteroidlerin (tüm uygulama yöntemleri) birlikte kullanımı, Cushing sendromu ve adrenal supresyon gibi sistemik kortikosteroid etkilerin gelişme riskini artırabilir. Hasta için potansiyel yarar, riske ağır basmadığı sürece CYP3A ile metabolize edilen kortikosteroidlerin birlikte kullanımı

	<p>flutikazon maruziyetinin plazma ritonavir düzeyleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir.</p> <p>Diğer kortikosteroidler: etkileşim çalışılmamıştır. Bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZISTA ile uygulandığında, düşük serum kortizol konsantrasyonları ile sonuçlanacak şekilde artabilir.</p>	<p>önerilmez. Bu tip hastalar sistemik kortikosteroid etkiler için izlenmelidir. Özellikle uzun süreli kullanım için, CYP3A metabolizmasına daha az bağımlı olan alternatif kortikosteroidlerin (örn. beklometazon) kullanımı değerlendirilmelidir.</p>
<p>Deksametazon (sistemik)</p>	<p>Çalışılmamıştır. Deksametazon plazma darunavir konsantrasyonlarını azaltabilir. (CYP3A indüksiyonu)</p>	<p>Sistemik deksametazon PREZISTA/düşük doz ritonavir ile kombine edildiğinde, dikkatle kullanılmalıdır.</p>
<p>ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</p>		

Bosentan	<p>Çalışılmamıştır. Bosentanın günlendirilmiş</p> <p>PREZİSTA ile birlikte kullanılması plazma bosentan konsantrasyonlarını arttırabilir. Bosentanın, darunavirin ve/veya farmako-güçlendiricisinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir.</p> <p>(CYP3A indüksiyonu)</p>	PREZİSTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, hastanın bosentana karşı toleransı izlenmelidir.
HEPATİT C VİRÜSÜNE (HCV) DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER		
NS3-4A proteaz inhibitörleri		
Elbasvir/grazoprevir	Düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZİSTA grazoprevire maruziyeti artırabilir (CYP3A ve OATP1B inhibisyonu)	Düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZİSTA ve elbasvir/grazoprevir'in birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Glesaprevir/pibrentasvir	Teorik değerlendirmelere göre, güçlendirilmiş PREZİSTA glesaprevir ve pibrentasvir maruziyetini artırabilir. (P-gp, BCRP ve/veya OATP1B1/3 inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZİSTA'nın glesaprevir/pibrentasvir ile birlikte uygulanması önerilmez.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		

<p>St. John Wort bitkisi (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Çalışılmamıştır. St. John Wort bitkisinin darunavir veya onun farmakokinetik güçlendiricisinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP450 indüksiyonu)</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA, St. John Wort bitkisi (<i>Hypericum perforatum</i>) içeren ürünler ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Eğer hasta halen St. John Wort bitkisi almakta ise, bu ilaç kesilmeli ve mümkünse viral düzeyler kontrol edilmelidir. Darunavir maruziyeti (ve aynı zamanda ritonavir maruziyeti), St. John Wort bitkisinin kesilmesiyle artabilir. Bu indükleyici etki, St. John Wort bitkisiyle tedavi kesildikten sonra en az 2 hafta süreyle</p>
--	---	--

HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

<p>Lovastatin Simvastatin</p>	<p>Çalışılmamıştır. PREZISTA düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, lovastatin ve simvastatinin önemli ölçüde yükselmiş plazma konsantrasyonlarına sahip olması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>Artmış plazma lovastatin ya da simvastatin konsantrasyonları, rabdomiyoliz dahil olmak üzere miyopatiye yol açabilir. Lovastatin ve simvastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte</p>
-----------------------------------	---	--

		kullanılması bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Atorvastatin Günde bir kez 10 mg	Atorvastatin EAA ↑ 3-4 kat Atorvastatin C _{min} ↑ ≈ 5,5-10 kat Atorvastatin C _{maks} ↑ ≈ 2 kat #Darunavir/ritonavir	Atorvastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması istenildiğinde, günde bir kez 10 mg atorvastatin dozuyla başlanması önerilmektedir. Klinik yanıtı göre, atorvastatin dozu basamaklı olarak arttırılabilir.
Pravastatin Tek doz 40 mg	Pravastatin EAA ↑ %81 [¶] Pravastatin C _{min} HB Pravastatin C _{maks} ↑ %63 ¶Olguların sınırlı bir alt-grubunda beş kata kadar artış görülmüştür.	Pravastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması gerekli olduğunda, mümkün olan en düşük pravastatin dozuyla başlanması ve güvenlik izlemesi yapılırken, istenilen klinik etki elde edilinceye kadar titre edilmesi önerilmektedir.
Rosuvastatin Günde bir kez 10 mg	Rosuvastatin EAA ↑ %48 ^l Rosuvastatin C _{maks} ↑ %144 ^l ^l darunavir/ritonavir yayınlanmış veriler temelinde.	Rosuvastatinin PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması gerekli olduğunda, mümkün olan en düşük rosuvastatin dozuyla başlanması ve güvenlik izlemesi yapılırken,

		istenilen klinik etki elde edilinceye kadar titre edilmesi önerilmektedir.
DİĞER LİPİD DEĞİŞTİREN AJANLAR		
Lomitapid	Teorik değerlendirmelere göre, PREZISTA'nın lomitapid maruziyetini artırması beklenir. (CYP3A inhibisyonu)	Birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)
H₂-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Ranitidin Günde iki kez 150 mg	# Darunavir EAA ↔ # Darunavir C _{min} ↔ # Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve H ₂ -reseptör antagonistleri doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
İMMÜNOSUPRESANLAR		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Çalışılmamıştır. PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, bu immünosupresanlara maruziyet artacaktır. (CYP3A inhibisyonu)	Birlikte uygulama gerçekleştiğinde, immünosupresif ajana yönelik terapötik ilaç izlemesi yapılmalıdır. Düşük doz ritonavir/ PREZISTA ile everolimusun eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
İNHALE BETA AGONİSTLER		
Salmeterol	Çalışılmamıştır. Darunavir/düşük doz ritonavir ile birlikte salmeterol uygulaması, salmeterol plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.	Salmeterolün PREZISTA/düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Bu

		kombinasyon, salmeterol ile kardiyovasküler advers olay riskinde artış ile sonuçlanabilir (örn. QT uzaması, çarpıntılar ve sinüs taşikardisi).
NARKOTİK ANALJEZİKLER / OPIOİD BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİ		
Metadon Günde bir kez 55 mg ile 150 mg arasında değişen bireysel dozlar	R(-) metadon EAA ↓ %16 R(-) metadon C _{min} ↓ %15 R(-) metadon C _{maks} ↓ %24	PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulama başlatılırken, metadon dozajında ayarlama gerekmez. Ancak, birlikte uygulama uzun bir dönem sürdüğünde, ritonavir tarafından metabolizma indüksiyonu 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 _{min} ↔ Buprenorfin C _{maks} ↓ %8 Norbuprenorfin EAA ↑ %46 Norbuprenorfin C _{min} ↑ %71 Norbuprenorfin C _{maks} ↑ %36 Nalokson EAA ↔ Nalokson C _{min} HB	Norbuprenorfin farmakokinetik parametrelerindeki yükselmenin klinik önemi belirlenmemiştir. PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulandığında, buprenorfin için doz

	Nalokson $C_{maks} \leftrightarrow$	ayarlaması gerekli olmayabilir; ancak opioid toksisitesi işaretlerine yönelik dikkatli bir klinik izleme önerilmektedir.
Fentanil Oksikodon	Teorik değerlendirmelere göre, güçlendirilmiş PREZISTA bu	Düşük doz ritonavir ile güçlendirilmiş
Tramadol	analjeziklerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu)	PREZISTA'nın bu analjeziklerle birlikte uygulanması sırasında klinik izlem önerilir.
ÖSTROJEN BAZLI KONTRASEPTİFLER		
Drospirenon Etinilestradiol (günde bir kez 3 mg/0,02 mg) Etinilestradiol Noretindron Günde bir kez 35 mcg/1 mg	Darunavir/ritonavir ile birlikte çalışılmamıştır. etinilestradiol EAA ↓ %44 ^β etinilestradiol C_{min} ↓ %62 ^β etinilestradiol C_{max} ↓ %32 ^β noretindron EAA ↓ %14 ^β noretindron C_{min} ↓ %30 ^β noretindron $C_{max} \leftrightarrow^{\beta}$ ^β darunavir/ritonavir ile Etinilestradiol EAA ↓ %44 Etinilestradiol C_{min} ↓ %62 Etinilestradiol C_{maks} ↓ %32 Noretindron EAA ↓ %14 Noretindron C_{min} ↓ %30 Noretindron $C_{maks} \leftrightarrow$	PREZISTA ile drospirenon içeren bir ürün birlikte uygulandığında, hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izlem önerilir. Östrojen bazlı kontraseptifler PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, alternatif ya da ek kontraseptif önlemler alınması önerilmektedir. Hormon replasman tedavisi şeklinde östrojen kullanmakta olan hastalar, östrojen yetmezliği bulguları yönünden klinik olarak izlenmelidir.

OPIOİD ANTOGONİSTLERİ		
Naloksekol	Çalışılmamıştır.	Güçlendirilmiş PREZISTA ile naloksekolün birlikte kullanımı kontrendikedir.
FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ		
Erektile disfonksiyon tedavisinde; Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Bir etkileşim çalışmasında [#] , tek başına tek doz 100 mg sildenafil ve PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan tek doz 25 mg sildenafil arasında, kıyaslanabilir bir sistemik sildenafil maruziyeti gözlenmiştir.	Avanafil ve düşük doz ritonavir/PREZISTA'nın kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Erektile disfonksiyon tedavisinde diğer PDE-5 inhibitörlerinin PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması dikkatle ele alınmalıdır. Eğer sildenafil, vardenafil ya da tadalafilin PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması endike ise, sildenafilin 48 saat içinde 25 mg'ı geçmeyen tek doz olarak, vardenafilin 72 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	Çalışılmamıştır.	Pulmoner arteriyel

<p>tedavisinde; Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafil ya da tadalafilin darunavir ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılması, sildenafil ya da tadalafilin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. (CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>hipertansiyon tedavisinde PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte kullanılan sildenafil için güvenli ve etkili bir doz belirlenmemiştir. Sildenafille bağlı advers olay potansiyelinde artış söz konusudur (görme bozuklukları, hipotansiyon, uzamış ereksiyon ve senkop dahil). Bu nedenle, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafilin PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için tadalafilin PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.</p>
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
<p>Omeprazol Günde bir kez 20 mg</p>	<p># Darunavir EAA ↔ # Darunavir C_{min} ↔ # Darunavir C_{maks} ↔</p>	<p>Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve proton pompası inhibitörleri doz ayarlaması</p>

		yapılmaksızın kullanılabilir.
SEDATİFLER/HİPNOTİKLER		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam	Çalışılmamıştır. Sedatifler/hipnotikler CYP3A ile kapsamlı biçimde metabolize edilir.	PREZISTA bu sedatifler/hipnotikler ile birlikte uygulandığında klinik takip önerilir ve
Flurazepam Midazolam (parenteral) Zoldipem Midazolam (oral) Triazolam	PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulama bu ilaçların konsantrasyonunda büyük bir artışa yol açabilir. Parenteral midazolam düşük doz ritonavir/ PREZISTA ile birlikte uygulanırsa bu benzodiazepinin konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olabilir. Parenteral midazolamın diğer proteaz inhibitörleriyle eş zamanlı kullanımına ait veriler midazolamın plazma düzeylerinde muhtemel 3-4 kat artışı ortaya koymaktadır.	sedatiflerin/hipnotiklerin daha düşük bir dozu düşünülmelidir. Eğer parenteral midazolam düşük doz ritonavir/PREZISTA ile birlikte uygulanacaksa, bu uygulamanın solunum sıkıntısı ve/veya uzamış sedasyon durumunda uygun tıbbi müdahale ve yakın klinik takibi sağlayan bir yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya benzer bir ortamda yapılması gerekir. Özellikle de midazolamın tek bir dozundan daha fazlası uygulanırsa midazolam dozunda ayarlama düşünülmelidir. Düşük doz ritonavir/ PREZISTA ile birlikte oral yolla uygulanan midazolamın veya

		triazolamın birlikte kullanımı kontrendikedir(4.3'e bakınız).
PREMATÜR EJAKÜLASYON TEDAVİSİ		
Dapoksetin	Çalışılmamıştır.	Güçlendirilmiş PREZISTA ile dapoksetinin birlikte kullanımı kontrendikedir .
ÜROLOJİK İLAÇLAR		
Fesoterodin Solifenasin	Çalışılmamıştır.	Dikkatli kullanılmalıdır. Fesoterodin veya solifenasin advers olaylar yönünden izlenmelidir, fesoterodin veya solifenasin doz azaltılması gerekli olabilir.

Çalışmalar, darunavirin önerilen dozlarından daha düşük dozlarda, farklı bir dozlama rejimiyle gerçekleştirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji)

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

‡ Çalışma, günde bir kez 300 mg tenofovir disoproksil fumarat ile gerçekleştirilmiştir.

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik 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, miyokard enfarktüsü, immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu, trombositopeni, osteonekroz, diyare, hepatit ve pireksidir.

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

b. Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklık kategorisine göre listelenmiştir. Her bir sıklık kategorisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (sıklık mevcut verilerden hesaplanamamaktadır).

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası darunavir/ritonavir ile gözlemlenen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı Sıklık Kategorisi	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan	Herpes simpleks
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Trombositopeni, nütropeni, anemi, lökopeni
Seyrek	Artan eozinofil sayısı

Bağıışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu (ilaca karşı) aşırı duyarlılık
Endokrin hastalıkları	
Yaygın olmayan	Hipotiroidizm, kanda tiroid uyarıcı hormonun artması
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Diabetes mellitus, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi
Yaygın olmayan	Gut, anoreksi, iştah azalması, kilo kaybı, kilo artışı, hiperglisemi, insülin direnci, HDL düşmesi, iştah artışı, polidipsi, kanda 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 hastalıklar	
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, öğürme, ağız kuruluğu, abdominal rahatsızlık, kabızlık, lipaz artışı, erüktasyon, oral disestezi,
Seyrek	Stomatit, hematemez, keilitis, dudak kuruluğu, paslı dil
Hepatobilyer hastalıklar	
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı

Yaygın olmayan	Hepatit, sitolitik hepatit, hepatik steatoz, hepatomegali, transaminaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kanda bilirubin artışı, kanda alkalın fosfataz artışı, gama glutamiltransferaz artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Döküntü (maküler, makülopapüler, papüler, eritematöz ve pruritik döküntü dahil), prurit
Yaygın olmayan	Anjiyoödem, yaygın döküntü, alerjik dermatit, ürtiker, egzama, eritem, hiperhidroz, gece terlemeleri, saç dökülmesi, akne, cilt kuruluğu, tırnak pigmentasyonu
Seyrek	DRESS, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, dermatit, seboreik dermatit, cilt lezyonu, kserodermi
Bilinmiyor	Toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz
Kas-iskelet 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 yolu hastalıkları	
Yaygın olmayan	Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrolitiazis, kan kreatinin artışı, proteinüri, bilirubinüri, dizüri, noktüri, pollakiüri
Seyrek	Kreatinin renal klirensinde azalma
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Erektıl 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 duygu, kseroz

c. Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Döküntü

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

Döküntünün, PREZISTA/ritonavir olmadan raltegravir veya raltegravir olmadan PREZISTA/ritonavir içeren rejimlere göre, PREZISTA/ritonavir+raltegravir 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 olduğu 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 nedeni 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 boyunca kilo ve kan lipid seviyeleri ve glukoz 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 enfekte hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün hastalıklar da (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit 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

Pediyatrik hastalardaki güvenilirlik değerlendirmesi, üç Faz II çalışmanın güvenilirlik verilerinin 48 haftalık analizine dayanmaktadır. Aşağıdaki hasta popülasyonları değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1):

- 6 ila 17 yaşında ve en az 20 kg olan, diğer antiretroviral ajanlar ile kombine olarak günde iki kez düşük doz ritonavir ile birlikte PREZISTA tablet alan ART deneyimli HIV-1 ile enfekte 80 pediyatrik hasta.
- 3 ila < 6 yaşında ve 10 kg ila < 20 kg (15 kg ila < 20 kg olan 16 katılımcı) olan, diğer antiretroviral ajanlar ile kombine olarak günde iki kez düşük doz ritonavir ile birlikte PREZISTA oral süspansiyon alan ART deneyimli HIV-1 ile enfekte 21 pediyatrik hasta.
- 12 ila 17 yaşında ve en az 40 kg olan, diğer antiretroviral ajanlar ile kombine olarak günde bir kez düşük doz ritonavir ile birlikte PREZISTA tablet alan ART deneyimi olmayan HIV-1 ile enfekte 12 pediyatrik hasta (bkz. Bölüm 5.1).

Genel olarak, bu pediyatrik hastalarda görülen güvenilirlik profili yetişkin popülasyonda gözlenenene benzer olmuştur.

d. Diğer özel popülasyonlar

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle koenfekte hastalar

PREZISTA ile birlikte günde iki doz ritonavir 600/100 mg alan 1,968 tedavi deneyimi olan hastalar arasında 236 hasta hepatit B veya C ile koenfekteydi. Koenfekte olan hastalarda, kronik viral hepatiti olmayan hastalara nazaran daha yüksek başlangıç düzeyi ve tedavide

ortaya çıkan hepatik transaminaz artışı olma olasılığı vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ile kombine tedavisinde akut doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Darunavirin tek başına oral çözeltisinin 3200 mg'a kadarki tek dozları ile

PREZISTA'nın tablet formülasyonunun ritonavir ile kombinasyonun 1600 mg'a kadarki dozları sağlıklı gönüllülere istenmeyen semptomatik etkiler olmadan uygulanabilmektedir.

PREZISTA'nın doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. PREZISTA ile doz aşımı tedavisi hayati belirtilerin izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içerir.

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 antienfektifler, sistemik kullanım için antiviraller, doğrudan etkili 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 infekte olmuş hücrelerdeki HIV tarafından kodlanan Gag-Pol poliproteinlerinin bölünmesini seçimli olarak inhibe eder, dolayısıyla olgun enfeksiyöz virüs partiküllerinin oluşumunu engeller.

In vitro antiviral etki:

Darunavir akut olarak enfekte T-hücre dizilerinde, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde ve insan monositleri/makrofajlarında HIV-1'in laboratuvar suşları ile klinik izolatlarına karşı ve HIV-2'nin laboratuvar suşlarına karşı ortanca EC₅₀ değerleri 1,2-8,5 nM (0,7-5 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 EC₅₀ değerleri <0,1 ila 4,3 nM arasında değişmek üzere antiviral etki gösterir. Bu EC₅₀ değerleri 87 µM ile >100 µM değerindeki hücresel toksisite konsantrasyonu aralığının %50'sinin oldukça altındadır.

Direnç:

Vahşi tip HIV-1'den darunavire dirençli virüsün *in vitro* seleksiyonu uzun sürmüştür (>3 yıl). Seleksiyonu yapılan virüsler 400 nM üzerindeki darunavir konsantrasyonları varlığında üreyememiştir. Bu koşullar altında seleksiyonu yapılan ve darunavire karşı duyarlılıkta azalma

gösteren (aralık: 23-50 kat) virüsler proteaz geninde 2 ila 4 aminoasit substitüsyonu barındırmıştır. Seçilmiş deneylerde, 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 olduğu durumlarda virolojik cevabın düştüğünü göstermiştir.

EC₅₀'de başlangıçtaki darunavir kat oran (FC) değişimindeki yükselme virolojik cevabın düşmesi ile ilgilidir. Alt ve üst klinik eşik değerler 10 ve 40 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 mutasyonların gelişimini göstermektedir

	ARTEMIS 192 hafta	ODIN 48		TITAN N
	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 ^a ,	55 (%16)	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)
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

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

^b IAS-ABD listeleri

Çapraz direnç:

Darunavir FC (kat oran değişimi) değerinin, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir ve/veya tipranavire dirençli 3,309 klinik 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 hastalarda klinik çalışmaların sonuçları için PREZISTA 400 mg, Prezista 800 mg tablet ya da Prezista 100 mg/ml oral süspansiyon Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

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

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

verilerine dayanmaktadır.

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

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

TITAN			
Sonuçlar	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg günde iki defa + OBR N=298	Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg günde iki defa + OBR N=297	Tedavi farkı (farkın %95 GA'sı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ³	%70,8 (211)	%60,3 (179)	%10,5 (2,9; 18,1)"
medyan CD4 + hücre sayısında (x 10 ⁶ /l) ^c başlangıca göre değişim	88	81	

a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

b Yüzdesele yanıtta farkın normal yakınlaştırmasına dayanmaktadır.

c NC=F (tamamlamayanlar= başarısızlık)

PREZISTA/ritonavir tedavisine virolojik yanıt açısından non-inferiorite (plazma HIV-1 RNA düzeyi <400 ve 50 kopya/ml olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır), 48. hafta analizinde hem tedavi amaçlı (ITT) hem de protokole (OP) bağlı popülasyonlarda önceden tanımlanmış %12 non-inferiorite marjini gösterilmiştir. Bu sonuçlar **TITAN** çalışmasında tedavinin 96. haftasında elde edilen verilerin analiziyle doğrulanmış olup, PREZISTA/ritonavir kolunda HIV-1 RNA <50 kopya/ml olan hastaların oranı %60,4 iken lopinavir/ritonavir kolundaki hastaların oranı %55,2 bulunmuştur [fark: %5,2 %95 GA (-2,8; 13,1)].

ODIN, ART deneyimli, tarama döneminde yapılan genotipik direnç testinde darunavir

RAM'ları göstermeyen (yani V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) HIV-

1 ile enfekte ve tarama dönemindeki HIV-1 RNA > 1.000 kopya/ml olan hastalarda günde bir defa 800/100 mg PREZISTA/ritonavir ile günde iki defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir'i karşılaştıran randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmadır

Etkililik analizi 48 haftalık tedaviye dayanır (aşağıdaki tabloya bakınız). Her iki kol da \geq 2 NRTI içeren optimize edilmiş arkaplan rejimi (OBR) kullanmıştır.

ODIN			
Sonuçlar	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg günde bir defa + OBR N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg günde iki defa + OBR N=296	Tedavi farkı (farkın %95 GA'sı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ^a	%72,1 (212)	%70,9 (210)	%1,2 (-6,1; 8,5) ^b
Başlangıç HIV-1 RNA (kopya/ml)			
<100,000	%77,6 (198/255)	%73,2 (194/265)	%4,4 (-3; 11,9)
\geq 100,000	%35,9 (14/39)	%51,6 (16/31)	-%15,7 (-39,2; 7,7)
Başlangıç CD4+ Hücre Sayımı (x 10 ⁶ /l)			
\geq 100	%75,1 (184/245)	%72,5 (187/258)	%2,6 (-5,1; 10,3)
< 100	%57,1 (28/49)	%60,5 (23/38)	-%3,4 (-24,5; 17,8)
HIV-1 tipleri			
Tip B	%70,4 (126/179)	%64,3 (128/199)	%6,1 (-3,4; 15,6)
Tip AE	%90,5 (38/42)	%91,2 (31/34)	-%0,7 (-14,0; 12,6)
Tip C	%72,7 (32/44)	%78,8 (26/33)	-%6,1 (-2,6; 13,7)
Diğer ^c	%55,2 (16/29)	%83,3 (25/30)	-%28,2 (-51; -5,3)
ortalama CD4 + hücre sayısında (x 10 ⁶ /l) ^e başlangıca göre değişim ^c	108	112	-5 ^d (-25; 16)

a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

- b Yüzdesele yanıttaiki farkın normal yakınlaştırmasına dayanmaktadır.
c Organizmalar A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ve CRF06_CPX tipleri
d Ortalamalar arasındaki fark
e Son Gözlemin İleri Taşınması İmpütasyonu

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

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

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

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

POWER 1 ve POWER 2 havuzlanmış verileri						
Sonaçlar	48. Hafta			96. Hafta		
	PREZISTA /ritonavir 600/100 mg günde iki defa n=131	Kontrol n=124	Tedavi farkı	PREZISTA / ritonavir 600/100 mg günde iki defa n=131	Kontrol n=124	Tedavi farkı
HIV RNA <50 kopya/ml ^a	%45 (59)	%11,3 (14)	%33,7 (%23,4; %44,1) ^c	%38,9 (51)	%8,9 (11)	%30,1 (20,1; 40) ^c
CD4 + hücre sayımında	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83,9; 153,4) ^c

başlangıca göre ortalama değişim ($\times 10^6/1$) ^b						
---	--	--	--	--	--	--

^a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

^b Son Gözlemin İleri Taşınması impütasyonu.

^c %95 güven aralıkları

POWER çalışmalarında 96 haftalık tedaviyle elde edilen verilerin analizleri sürdürülebilir antiretroviral etkililik ve immünolojik fayda göstermiştir.

48. haftada tam viral baskılama (<50 kopya/ml) ile cevap veren 59 hastadan 47'si (48. haftada cevap verenlerin %80'i) 96. haftada da cevap vermeye devam etmiştir.

Başlangıç genotipi veya fenotipi ve virolojik sonuç:

Başlangıç genotipi ve darunavir FC'nin (referansa göre duyarlılıkta değişiklik) virolojik sonucu öngören bir faktör olduğu gösterilmiştir.

Başlangıç genotipi^a, başlangıç darunavir FC ve enfuvirtid (ENF) kullanımına göre ritonavir (600/100 mg günde iki defa) ile eş zamanlı olarak uygulanan PREZISTA'ya cevap veren (HIV-1 RNA < 50 kopya/ml, 24. haftada) hastaların oranı (%): POWER ve DUET çalışmalarının tedavi gören hastalar analizi

	Başlangıçtaki mutasyon sayısı ^a				Başlangıçtaki DRV FC ^b			
	Tüm aralıklar	0-2	3	≥4	Tüm aralıklar	≤ 10	10-40	>40
Cevap (24. Haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/ml) %, n/N								
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 kullanmamış/ daha önceden kullanmış hastalar ^c	%39 290/741	%50 238/477	%29 35/120	%7 10/135	%39 290/741	%51 244/477	%17 25/147	%5 5/94

ENF kullanan hastalar ^d	%60 165/273	%66 121/183	%62 32/52	%28 10/36	%60 165/273	%66 120/182	%61 34/56	%17 4/24
------------------------------------	----------------	----------------	--------------	--------------	----------------	----------------	--------------	-------------

a PREZISTA/ritonavir'e azalan cevap ile ilişkili mutasyonlar listesinde yer alan mutasyonların sayısı (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L veya M, T74P, L76V, I84V veya L89V)

b EC50'de kat değişim

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

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

Pediyatrik hastalar

ART deneyimi olmayan 12 ila 17 yaşındaki pediyatrik hastalarda klinik araştırma sonuçları için PREZISTA 400 mg ve 800 mg tablet ya da PREZISTA 100 mg / ml oral süspansiyon Kısa Ürün Bilgisine bakın.

ART deneyimi olan 6 ile < 18 yaş arası ve en az 20 kg olan pediyatrik hastalar

DELPHI, 6 ila 17 yaşında ve en az 20 kg olan ART deneyimli HIV-1 ile enfekte 80 pediyatrik hastada düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın farmakokinetik, güvenilirlik, tolerabilite ve etkililiğinin değerlendirildiği açık etiketli Faz 2 çalışmadır. Bu hastalara, günde iki kez PREZISTA/ritonavir diğer antiretroviral ajanlarla kombine edilerek verilmiştir (vücut ağırlığı başına dozaj önerileri için bkz. Bölüm 4.2). Virolojik yanıt, plazma HIV-1 RNA viral yükünde başlangıca göre en az 1 log₁₀ azalma olarak tanımlanmıştır.

Çalışmada, ritonavir oral çözelti intoleransı nedeniyle tedaviyi bırakma (örn. tadından hoşlanmama) riski taşıyan hastaların kapsül formülasyonuna geçiş yapmasına izin verilmiştir. Ritonavir oral çözelti alan 44 hastanın 27'si 100 mg kapsül formülasyonuna geçiş yapmış ve gözlenen güvenilirlikte değişiklik olmaksızın ağırlığa dayalı ritonavir dozunu aşmıştır.

DELPHI	
48. haftadaki sonuçlar	PREZISTA/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ^a	%47,5 (38)
Başlangıca göre meydana gelen ortalama CD4+ hücre sayımı değişimi ^b	147

^a TLOVR algoritmasına göre impütasyonlar.

^b Tedaviyi tamamlamayanlar başarısızlık olarak girilmiştir: zamanından önce tedaviyi bırakanlar hastalarda değişiklik değeri olarak "0" girilmiştir.

Virolojik başarısızlığın sansürlenmediği TLOVR algoritmasına göre, 24 (%30) hasta virolojik başarısızlık yaşamış, bu hastaların 17'si (%21,3) rebound göstermiş ve 7'si (%8,8) yanıt vermemiştir.

ART deneyimi olan 3 ile < 6 yaş arası pediatrik hastalar

3 ila < 6 yaşında ve 10 kg ila < 20 kg olan ART deneyimli HIV-1 ile enfekte 21 pediatrik hastada, diğer antiretroviral ajanlar ile kombine olarak günde iki kez PREZISTA/ritonavir tedavisinin farmakokinetik, güvenilirlik, tolerabilite ve etkililiği, açık etiketli Faz II ARIEL çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastalar ağırlığa dayalı günde iki kez tedavi rejimi almıştır; 10 kg ila < 15 kg hastalara günde iki kez darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg ve 15 kg ila < 20 kg hastalara ise günde iki kez darunavir/ritonavir 375/50 mg verilmiştir. 48. haftada, doğrulanmış plazma viral yükü < 50 HIV-1 RNA kopya/ml olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanan virolojik yanıt, diğer antiretroviral ajanlar ile kombine olarak PREZISTA/ritonavir verilen 15 kg ila < 20 kg olan 16 pediatrik hastada ve 10 kg ila < 15 kg olan 5 pediatrik hastada değerlendirilmiştir (vücut ağırlığı başına dozaj tavsiyeleri için bkz. Bölüm 4.2).

ARIEL		
48. haftadaki sonuçlar	PREZISTA/ritonavir	
	10 kg ila < 15 kg N=5	15 kg ila < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ^a	%80 (4)	%81,3 (13)
Başlangıca göre meydana gelen CD4+ yüzde değişimi ^b	4	4
Başlangıca göre meydana gelen CD4+ hücre sayımı ortalama değişimi ^b	16	241

a TLOVR algoritmasına göre impütasyonlar.

b NC=F

15 kg'ın altındaki pediatrik hastalarda sınırlı etkililik verileri bulunmaktadır ve pozoloji ile ilgili tavsiye verilemez.

Gebelik 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, 36 gebe kadında (her kolda 18) gebeliğin 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 31 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 saat içinde erişilir. Tek başına kullanılan 600 mg'lık tek bir PREZISTA dozunun mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir ve günde iki kez 100 mg ritonavir varlığında yaklaşık %82'ye yükselir. Ritonavirin genel farmakokinetiği güçlendirici etkisi, oral yolla günde iki kez 100 mg ritonavir ile kombine olarak 600 mg'lık tek bir darunavir dozu verildiğinde sistemik darunavir düzeylerinde yaklaşık 14 kat artış şeklindedir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Dağılım:

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

İntravenöz uygulama sonrasında, darunavirin dağılım hacmi yalnızca $88,1 \pm 59$ 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 mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, darunavirin esas olarak oksidatif metabolizmaya uğradığını göstermektedir. Darunavir büyük ölçüde hepatik CYP sistemi

tarafından ve hemen hemen yalnızca izoenzim CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir ¹⁴C-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 yabancıl tipteki HIV'e karşı etkisinden en az 10 kat daha düşük etki göstermiştir.

Eliminasyon:

400/100 mg'lık bir ¹⁴C-darunavir/ritonavir dozundan sonra, uygulanan ¹⁴C-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 klirensi tek başına (150 mg) 32,8 l/saat ve düşük doz ritonavir varlığında

5.9 l/saat olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Güçlendirilmiş darunavirin farmakokinetiği, günde bir kez 400 mg ila 1200 mg veya günde iki kez 400 mg ila 800 mg arasında değişen dozlar için dozla orantılı olandan daha azdır.

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).

3 ila < 6 yaşında ve en az 15 kg ila < 20 kg olan tedavi deneyimli 14 pediyatrik hastada günde iki kez ritonavirle birlikte alınan darunavirin farmakokinetiği, ağırlığa dayalı dozajların günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg alan yetişkinlerde ulaşılan benzer darunavir maruziyetine yol açtığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2).

12 ila < 18 yaşında ve en az 40 kg olan, ART deneyimi olmayan 12 pediatrik hastada günde bir kez ritonavirle birlikte alınan darunavirin farmakokinetiği, günde bir kez PREZISTA/ritonavir 800/100 mg'ın günde bir kez PREZISTA/ritonavir 800/100 mg alan yetişkinlerde ulaşılan benzer darunavir maruziyetine yol açtığını göstermiştir. Dolayısıyla, 12 ila < 18 yaşında ve en az 40 kg olan, darunavire dirençle ilişkili mutasyonları (DRV-RAM)* bulunmayan ve plazma HIV-1 RNA

<100.000 kopya/ml ve CD4+ hücre sayımı ≥ 100 hücre $\times 10^6/L$ olan tedavi deneyimli adolesanlarda aynı günde bir kez dozaj rejimi kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.2).

* DRV-RAM'lar: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V ve L89V
3 ila < 6 yaşında ve en az 14 kg ila < 20 kg olan tedavi deneyimli 10 pediatrik hastada günde bir kez ritonavirle birlikte alınan darunavirin farmakokinetiği, ağırlığa dayalı dozajların günde bir kez PREZISTA/ritonavir 800/100 mg alan yetişkinlerde ulaşılan benzer darunavir maruziyetine yol açtığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2). Ek olarak, 3 ile < 18 yaş aralığındaki pediatrik hastalarda darunavir maruziyetlerinin farmakokinetik modelleme ve simülasyonu, klinik çalışmalarda gözlenen darunavir maruziyetlerini doğrulamış ve ART deneyimi olmayan ya da tedavi deneyimi olan, DRV-RAM'ları* bulunmayan ve plazma HIV-1 RNA < 100.000 kopya/ml ve CD4+ hücre sayımı ≥ 100 hücre $\times 10^6/L$ olan en az 15 kg pediatrik hastalar için ağırlığa dayalı günde bir kez PREZISTA/ritonavir dozlama rejimlerinin belirlenmesine olanak sağlamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

* DRV-RAM'lar: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V ve L89V

Yaşlılar:

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

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetiği analizinde HIV ile enfekte kadınlarda darunavir maruziyetinin (%16,8) erkeklere kıyasla hafifçe daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu farklılık klinik olarak anlamlı değildir.

Böbrek yetmezliği:

¹⁴C-darunavir/ritonavir ile yapılan bir kütle denge araştırmasının sonuçları, uygulanan darunavir dozunun yaklaşık olarak %7,7'sinin idrarla değişmemiş ilaç olarak atıldığını

göstermiştir.

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 sağlıklı kişilerinkine 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).

Gebelik 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 gebelikte genellikle daha azdır. Ancak, serbest (örn: aktif) darunavir için, doğum sonrası döneme kıyasla gebelikte serbest darunavir fraksiyonundaki artışa bağlı olarak, doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında farmakokinetik parametreler gebelikte daha az düşer.

Antiretroviral rejimin bir parçası olarak, günde 2 defa 600/100 mg darunavir/ritonavir alımı sonrası toplam darunavirin, gebeliğin 2. üç aylık, 3. üç aylık dönemi boyunca ve doğum sonrası dönemdeki farmakokinetik sonuçları			
Toplam darunavir sonuçları (ortalama±standart sapma)	Gebeliğin 2. üç aylık dönemi (n=12) ^a	Gebeliğin 3. üç aylık dönemi (n=12)	Doğum sonrası (6-12 hafta) (n=12)
C _{maks} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364

EAA _{12sa} , ng. sa ml	39,37 ± 9,597	45,880 ± 17,36	56,89 ± 26,34
C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a EAA_{12sa} için n=11

Antiretroviral rejimin bir parçası olarak, günde 1 defa 800/100 mg darunavir/ritonavir alımı sonrası toplam darunavirin, gebeliğin 2. üç aylık, 3. üç aylık dönemi boyunca ve doğum sonrası dönemdeki farmakokinetik sonuçları			
Toplam darunavir sonuçları (ortalama±standart sapma)	Gebeliğin 2. üç aylık dönemi (n=17)	Gebeliğin 3. üç aylık dönemi (n=15)	Doğum sonrası (6-12 hafta) (n =16)
C _{maks} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,312 ± 1,198	7,310 ± 1,704
EAA _{12sa} , ng. sa ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,79	92,116 ± 29,241
C _{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

Gebeliğin 2. üç aylık döneminde günde 2 defa 600/100 mg darunavir/ritonavir alan kadınlarda doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında, toplam darunavir C_{maks}, EAA_{24sa} ve C_{min} için ortalama bireyler arası değerler sırasıyla %28, %26 ve %26 daha düşüktü; gebeliğin 3. üç aylık döneminde doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam darunavir C_{maks}, EAA_{24sa} ve C_{min} değerleri sırasıyla %18, %16 ve %2 daha yüksek bulunmuştur.

Gebeliğin 2. üç aylık döneminde günde 1 defa 800/100 mg darunavir/ritonavir alan kadınlarda doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında, toplam darunavir C_{maks}, EAA_{12sa} ve C_{min} için ortalama bireyler arası değerler sırasıyla %33, %31 ve %30 daha düşüktü; gebeliğin 3. üç aylık döneminde doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam darunavir C_{maks}, EAA_{12sa} ve C_{min} değerleri sırasıyla %29, %32 ve %50 daha yüksek bulunmuştur.

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 kıyasla darunavir ile ritonavir kombinasyonu RBC parametreleri, karaciğer ve, tiroid üzerindeki etkide küçük bir artışa ve pankreasta adacık fibrozisinin artmış insidansına (sadece erkek sıçanlarda) sebep olmuştur. Köpekte önerilen dozda klinik maruziyete eşdeğer maruziyet düzeylerinde önemli toksisite bulguları ya da önemli hedef organlar tanımlanmamıştır.

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir araştırmada, maternal toksisite varlığında implantasyonlar ve korpus 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 şaşıma tepkisi veren yavruların sayısında düşüşe 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 gözlenenden önemli ölçüde daha fazlaydı. 23. günden sonra, maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur. Juvenil hayvanlarda artan maruziyet kısmen de olsa ilaç metabolize eden enzimlerin olgunlaşmamış olmasına bağlıdır. Yaş olarak 26 günlük juvenil sıçanlarda 1000 mg/kg darunavir (tek doz) ile ve 23 ila 50 günlük olanlarda 500 mg/kg tekrarlanan dozlarda herhangi bir tedavi ile ilişkili mortalite kaydedilmemiştir ve darunavire maruziyet ile toksisite profili erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur.

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

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

Kemirgenlerde gözlenen hepatosellüler tümörler ve tiroid tümörlerinin, insanlarda anlamının sınırlı olacağı düşünülmektedir. Sıçanlarda tekrarlı darunavir uygulaması, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna ve tiroid hormonu eliminasyonunda artışa neden olmuştur ve bu durum, insanlarda değil fakat sıçanlarda tiroid neoplazmalarına yatkınlığa neden olur. Test edilen en yüksek dozlarda darunavire sistemik maruziyet (EAA temelinde), insanlarda önerilen terapötik dozlarda gözlenenlere kıyasla, 0,4 ve 0,7 kat (fareler) ile 0,7 ve 1 kat (sıçanlar) arasındaydı.

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

Darunavir insan 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

Çekirdek Tablet:

PROSOLV[®] SMCC HD90 (%98 mikrokristal selüloz ve %2 kolodial susuz silika)

Kolloidal susuz silika

Krospovidon

Magnezyum stearat

Film kaplama:

OPADRY[®] II

(açık) Orange 85F93377 (Polivinil Alkol-Kısmi Hidrolize, PEG 3350, NF/Macrogol, Titanyum Dioksit, Talk, FD&C Sarı #6/ Güneş Sarısı FCF Alüminyum (E.E.C. No. 110))
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PREZISTA film kaplı tabletler, 60 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 Yönetmeliği” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Őti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810

Kavacık/Beykoz/İstanbul Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

131/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi : 14.06.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ