

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREZISTA 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 400 mg darunavire karşılık gelen 433,64 mg darunavir etanolat içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir film kaplı tablet 0,834 mg günbatımı sarısı FCF (E110) içerir

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "400 mg" ve diğer yüzünde "TMC" baskısı olan oval biçimli açık 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 birlikte 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 olmayan yetişkin hastalar

Önerilen doz rejimi 100 mg ritonavir ile birlikte 800 mg günlük tek doz olarak yemeklerle birlikte alınmasıdır. PREZISTA 400 mg tabletler, 800 mg günlük tek doz rejimine başlamak için kullanılabilir.

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olan yetişkin hastalar

Önerilen doz rejimi aşağıda belirtildiği şekildedir:

- ART deneyimi olan, darunavir direnciyle ilişkili olmayan mutasyon gösteren (DRV-RAM'lar)* ve plazma HIV-1 RNA<100.000 kopya/ml ve CD4+ hücre sayımı ≥ 100 hücre $\times 10^6/l$ olan hastalarda 100 mg ritonavir ile birlikte günlük tek doz olarak 800 mg yemeklerle birlikte alınabilir. PREZISTA 400 mg tabletler, 800 mg günlük tek doz rejimine başlamak için kullanılabilir.
- Diğer ART deneyimi olan ya da HIV-1 genotip testi bulunmayan tüm hastalarda önerilen doz rejimi günde iki kez yemeklerle birlikte 100 mg ritonavir ile birlikte 600 mg alınmasıdır. PREZISTA 300 mg ya da 600 mg için Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

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

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/ritonavir'in günlük 800/100 mg tek dozu alınması gereken zamanda unutulduğunda 12 saat içinde hatırlanırsa, reçetelenen PREZISTA ve ritonavir dozunun yiyeceklerle birlikte mümkün olduğu kadar çabuk alınması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Eğer alınması gereken zamandan 12 saat sonra fark edilirse, unutulan doz alınmamalıdır ve hasta olağan doz takvimine kaldığı yerden devam etmelidir. Bu kılavuz, ritonavir varlığında

darunavirin yarılanma ömrünü esas almaktadır ve önerilen doz aralığı yaklaşık 24 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 güvenlik profilinin kötüleşmesiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle, PREZISTA ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalıdır (Child-Pugh Sınıf C) (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

PREZISTA 3 yaşın veya 15 kg vücut ağırlığının altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Geriatrik popülasyon:

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

Gebelik ve doğum sonrası:

Darunavir/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

Etkin maddeye ya da 6.1 bölümünde listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı

duyarlılığı olan hastalarda,

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

Darunavirin, ritonavir ve kobisistatin plazma konsantrasyonlarında beklenen düşüş ve potansiyel terapötik etki kaybı nedeniyle aşağıdaki tıbbi ürünlerden herhangi biri ile birlikte kullanımı (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Ritonavir veya kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir için geçerlidir:

- Lopinavir/ritonavir kombinasyon ürünü (bkz. Bölüm 4.5).
- Rifampisin ve St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar gibi güçlü CYP3A indükleyicileri. Birlikte uygulamanın darunavir, ritonavir ve kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir ve bu da, terapötik etkinin kaybına ve muhtemel direnç gelişimine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir için geçerlidir, ritonavir ile güçlendirilmiş olduğunda geçerli değildir:

- Kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir, CYP3A indüksiyonu için ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirden daha duyarlıdır. Güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte kullanım kontrendikedir, çünkü bunlar kobisistat ve darunavir maruziyetini azaltarak terapötik etkinin kaybına yol açabilir. Güçlü CYP3A indükleyicileri arasında örn. karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Ritonavir veya kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir, beraberinde kullanılan tıbbi ürüne artmış maruziyet ile sonuçlanan, CYP3A'ya atılım için yüksek derecede bağlı olan etkin maddelerin eliminasyonunu inhibe eder.

Bu nedenle, PREZISTA'nın yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkilendirildiği bu tip tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması kontrendikedir (ritonavir veya kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir için geçerlidir). Bu etkin maddeler şunları içerir;

- Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- Alfuzosin
- Astemizol, terfenadin
- Böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında kolşisin (gut ilacı) (bkz. Bölüm 4.5)

- Ergot türevleri (örn., dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- Elbasvir/grazoprevir
- Sisaprid
- Dapoksetin
- Domperidon
- Naloksekol
- 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)
- Tikagrelor (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedavi ile etkili viral baskılanmanın cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da, artık bir risk göz ardı edilemez. Bulaşmayı önlemek için önlemler ulusal yönergelerle uygun olarak alınmalıdır.

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

PREZISTA, her zaman farmakokinetik güçlendirici olarak kobisistat ve 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 ya da kobisistat 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 kobisistat veya günde bir kez düşük doz ritonavirin kombinasyonu bir veya birden fazla darunavir direnciyle ilişkili mutasyon gösteren (DRV-RAM) veya HIV-1 RNA $\geq$ 100.000 kopya/mL veya CD4+ hücre sayımı <100 hücre x 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-11 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:

Gebelikte PREZISTA/ritonavir ancak potansiyel yararı potansiyel riskine ağır basıyorsa kullanılabilir. Beraberinde bir ilaç kullanan gebe hastalarda darunavir maruziyeti daha da azalabileceğinden dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde günde bir kez darunavir/kobisistat 800/150 mg ile tedavinin, C_{min} düzeylerinde yaklaşık %90 oranında azalmayla düşük darunavir maruziyetine yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Kobisistat düzeyleri azalır ve yeterli güçlendirme sağlamayabilir. Darunavir maruziyetindeki önemli miktarda azalma, virolojik başarısızlığa ve anneden bebeğe HIV enfeksiyonu geçişi riskinde artışa yol açabilir. Bu nedenle, gebelik sırasında PREZISTA/kobisistat ile tedaviye başlanmamalı ve PREZISTA/kobisistat tedavisi sırasında gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.6). Düşük doz ritonavir ile birlikte PREZISTA, alternatif olarak düşünülebilir.

Yaşlılar:

PREZISTA'nın 65 yaş ve üzerindeki hastalarda kullanımına ilişkin mevcut bilgiler sınırlı olduğundan, karaciğer fonksiyonlarında azalma ve eş zamanlı 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 tedavisi hemen kesilmelidir. 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 (örn., 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.

Kobisistat ya da düşük doz ritonavir ile birlikte PREZISTA tedavisine başlanmadan önce uygun laboratuvar testleri gerçekleştirilmeli ve hastalar tedavi süresince izlenmelidir. Altta yatan kronik

hepatit, siroz hastalığı bulunan hastalarda veya özellikle düşük doz kobisistat veya ritonavir tedavisi ile birlikte uygulanan PREZISTA ön tedavisinin ilk birkaç ayı esnasında transaminaz yükselmesi olan hastalarda artan AST/ALT takibi düşünülmelidir.

Kobisistat ya da düşük doz ritonavir ile birlikte PREZISTA 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 güvenlik 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 darunavir/ritonavir için özel önlem veya doz ayarlaması gerekmemektedir. Darunavir ve ritonavirin her ikisi de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, bunların hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla önemli ölçüde atılması olası değildir. Bu nedenle, bu hastalarda özel önlem veya doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Kobisistat diyaliz alan hastalarda çalışılmamıştır, bu nedenle bu hastalarda darunavir/kobisistat kullanımı için tavsiye verilemez (bkz. Bölüm 4.2).

Kobisistat, tübüler kreatinin sekresyonunun inhibisyonu nedeniyle tahmini kreatinin klirensini azaltır. Bu durum, birlikte kullanılan ilaçların dozlarını ayarlamak için tahmini kreatinin klirensinin kullanıldığı hastalara darunavir + kobisistat kombinasyonu uygulanırken dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve kobisistat KÜB).

Tenofovir disoproksil ve kobisistatın birlikte uygulanmasının, kobisistat olmaksızın tenofovir disoproksil içeren rejimlere kıyasla daha büyük renal advers reaksiyonlar riskiyle ilişkili olup olmadığını belirlemek için henüz yetersiz veri bulunmaktadır.

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

İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu:

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

ritonavirle uygulanan PREZISTA'lı klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da oluştuğu bildirilmiştir (Graves hastalığı 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.

Farmakokinetik güçlendirici ve birlikte kullanılan ilaçlar

Darunavir, bileşiğin ritonavirle mi kobisistatla mı güçlendirildiğine bağlı olarak farklı etkileşim profilleri sergiler:

- Kobisistatla güçlendirilen darunavir, CYP3A indüksiyonu için daha duyarlıdır: bu nedenle darunavir/kobisistat ile güçlü CYP3A indükleyicilerinin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3) ve zayıf ila orta dereceli CYP3A indükleyicileri ile birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Darunavir/ritonavir ve darunavir/kobisistatın, lopinavir/ritonavir, rifampisin ve St John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel ürünler gibi güçlü CYP3A indükleyicileri ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- Ritonavirin aksine, kobisistatın enzimler ya da taşıyıcı proteinler üzerinde indükleyici etkileri yoktur (bkz. Bölüm 4.5). Farmako-güçlendirici olarak ritonavirden kobisistata geçiş yapılırken, özellikle birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin dozları farmako-güçlendirici olarak ritonavir kullanımı sırasında titre edilmiş veya ayarlanmışsa, darunavir/kobisistat tedavisinin ilk iki haftası boyunca dikkatli olunmalıdır. Bu tür durumlarda, birlikte uygulanan ilacın dozunun azaltılması gerekli olabilir.

Efavirenzin günde bir kez güçlendirilmiş 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. PREZISTA 600 mg tabletleri için Kısa Ürün Bilgilerine bakınız (bkz. Bölüm 4.5).

Yaşamı tehdit eden ve ölümcül ilaç etkileşimleri CYP3A ve P-glikoprotein'in güçlü inhibitörleriyle ve kolşisin ile tedavi edilen hastalarda rapor edilmiştir (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

Darunavirin etkileşim profili, farmako-güçlendirici olarak ritonavir mi kobisistat mı kullanıldığına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Dolayısıyla, darunavir ile diğer tıbbi ürünlerin birlikte kullanımı için verilen tavsiyeler, darunavirin ritonavirle mi kobisistatla mı güçlendirildiğine bağlı olarak değişebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) ve farmako-güçlendirici olarak ritonavirden kobisistata geçiş yapılırken tedavinin ilk zamanlarında dikkatli olunması gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

Darunavire maruz kalımı etkileyen tıbbi ürünler (farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavir kullanıldığında)

Darunavir ve ritonavir CYP3A ile metabolize edilir. CYP3A aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin darunavir ve ritonavir klirensini arttırması beklenir ve bu bileşiklerin ve sonuçta da darunavirin plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açarak terapötik etki kaybına ve muhtemel direnç gelişimine neden olur (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Kontrendike olan CYP3A indükleyicileri rifampisin, St. John's Wort ve lopinavirdir.

Darunavir ve ritonavirin CYP3A'yı inhibe eden diğer tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, darunavir ve ritonavirin klirensini azaltarak darunavir ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulama önerilmez ve dikkatli olunması gerekir. Bu etkileşimler aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (bkz. indinavir ve klotrimazol gibi azol antifungallar).

Darunavire maruz kalımı etkileyen tıbbi ürünler (farmakokinetik güçlendirici olarak kobisistat kullanıldığında)

Darunavir ve kobisistat CYP3A tarafından metabolize edilir ve bu nedenle CYP3A indükleyicilerinin birlikte uygulanması darunavire subterapötik plazma maruziyetine sebep olabilir. Kobisistat ile güçlendirilen darunavir CYP3A indüksiyonuna ritonavirle güçlendirilen darunavirden daha duyarlıdır: darunavir/kobisistatın CYP3A'nın güçlü indükleyicileri olan tıbbi ürünler (örn., St John's Wort, rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin) ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Darunavir/kobisistatın zayıf ila orta dereceli CYP3A indükleyicileri (örn., efavirenz, etravirin, nevirapin, flutikazon ve bosentan) ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (aşağıdaki etkileşim tablosuna bakınız).

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulama için, darunavirin ritonavirle mi kobisistatla mı güçlendirildiğinden bağımsız olarak aynı tavsiyeler geçerlidir (yukarıdaki bölüme bakınız).

Ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirden etkilenebilecek tıbbi ürünler

Darunavir ve ritonavir CYP3A, CYP2D6 ve P-gp'nin inhibitörleridir. Darunavir/ritonavirin 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.

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).

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).

Ritonavir ile sağlanan genel farmakokinetik güçlenme etkisi, 600 mg darunavirin tek bir dozu günde iki kez 100 mg ritonavir ile birlikte ağız yoluyla uygulandığında darunavirin sistemik maruz kalımında yaklaşık 14 katlık bir artıştır. Dolayısıyla, darunavir yalnızca bir farmakokinetik güçlendiriciyle 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 ki bu etkiler düşük doz ritonavirin varlığıyla ilişkili olabilir. Darunavir ve ritonavirin esas olarak CYP2D6 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle (örn., flekainid, propafenon, metoprolol) birlikte uygulanması bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açarak bunların kendi terapötik etkisini ve istenmeyen reaksiyonlarını arttırabilir veya süresini uzatabilir. Darunavir ve ritonavirin esas olarak CYP2C9 (örn., varfarin) ve CYP2C19 (örn., metadon) ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması bu tip tıbbi ürünlere sistemik maruz kalımda azalmaya yol açabilir ve onların terapötik etkisini azaltabilir veya süresini kısaltabilir.

CYP2C8 üzerindeki etkisi sadece *in vitro* koşullarda çalışılmışsa da darunavir ve ritonavirin esas olarak CYP2C8 ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle (örn., paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid) birlikte uygulanması bu tip tıbbi ürünlere sistemik maruz kalımda azalmaya yol açabilir ve onların terapötik etkisini azaltabilir veya süresini kısaltabilir.

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).

Kobisistat ile güçlendirilmiş darunavirden etkilenebilecek tıbbi ürünler

CYP3A4, CYP2D6, P-glikoprotein, OATP1B1 ve OATP1B3 substratlarıyla ilgili olarak, ritonavirle güçlendirilen darunavire yönelik tavsiyeler kobisistatla güçlendirilen darunavir için verilen tavsiyelere benzerdir (yukarıdaki bölümde sunulan kontrendikasyonlar ve tavsiyelere bakınız). Günde bir kez darunavir 800 mg ile birlikte verilen kobisistat 150 mg, darunavirin farmakokinetik parametrelerini ritonavirle benzer bir şekilde güçlendirir (bkz. Bölüm 5.2).

Ritonavirin aksine, kobisistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya UGT1A1'in indükleyicisi değildir. Kobisistat ile ilgili daha fazla bilgi için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Etkileşim tablosu

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

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.

Darunavirin etkileşim profili, farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavir ya da kobisistat kullanımına bağlı olarak değişir. Dolayısıyla darunavir, bileşiğin ritonavirle ya da kobisistatla güçlendirilmesine bağlı olarak eşzamanlı ilaçlar için farklı tavsiyeler içerebilir. Kobisistat ile güçlendirilmiş darunavir ile tabloda sunulan hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Aksi belirtilmedikçe, aynı tavsiyeler geçerlidir. Kobisistat ile ilgili daha fazla bilgi için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Darunavir/ritonavir ile antiretroviral ve non-antiretroviral tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmiştir. 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. Henüz belirlenmemiş olan etkileşimler “HB” şeklinde verilmektedir.

Aşağıdaki tabloda, tavsiyeler farklı olduğunda farmakokinetik güçlendirici spesifik olarak belirtilmektedir. Düşük doz ritonavir veya kobisistat ile birlikte uygulandığında PREZISTA için öneri aynı olduğunda, “güçlendirilmiş PREZISTA” terimi kullanılır.”

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 Geometrik ortalama değerinde değişim (%)	Birlikte uygulamaya yönelik tavsiyeler

HIV ANTİRETROVİRALLERİ		
<i>İntegraz zincir transfer inhibitörleri</i>		
Dolutegravir	Dolutegravir EAA ↓ %22 Dolutegravir C _{24saat} ↓ %38 Dolutegravir C _{maks} ↓ %11 Darunavir ↔* * Geçmişteki farmakokinetik verilerle çalışmalar arası karşılaştırmalar yapılarak	Güçlendirilmiş PREZISTA ve dolutegravir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Raltegravir	Bazı klinik çalışmalarda raltegravirin darunavir plazma konsantrasyonlarında küçük bir azalmaya yol açabileceği izlenimi oluşturmuştur.	Mevcut veriler temelinde raltegravirin darunavir plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisinin klinik önem taşımadığı gözükmemektedir. Güçlendirilmiş 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} ↔	Güçlendirilmiş PREZISTA ve didanosin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Didanosinin aç karnına alınması gereklidir; dolayısıyla, yemeklerle birlikte alınan güçlendirilmiş PREZISTA'dan 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 dolayıdır)	Güçlendirilmiş 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. Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA, kreatinin klirensini düşürür. Tenofovir disoproksil fumarat doz ayarlaması için kreatinin klirensi kullanılıyorsa bölüm 4.4'e bakınız.
Emtrisitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Güçlendirilmiş PREZISTA 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, bu tıbbi bileşikler ile güçlendirilmiş PREZISTA arasında herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	Güçlendirilmiş PREZISTA, bu NRTI'lar ile doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Kobisistatla birlikte uygulanan PREZISTA, kreatinin klirensini azaltır. Emtrisitabin veya lamivudin dozunu ayarlamak için kreatinin klirensi kullanılmışsa 4.4 bölümüne bakınız.

Non-nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'lar)

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). Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte verilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
-----------------------------------	---	---

Etravirin Günde iki kez 100 mg	Etravirin EAA ↓ %37 Etravirin C _{min} ↓ %49 Etravirin C _{maks} ↓ %32 Darunavir EAA ↑ %15 Darunavir C _{min} ↔ Darunavir C _{maks} ↔	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve günde iki kez 200 mg etravirin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte verilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
Nevirapin Günde iki kez 200 mg	Nevirapin EAA ↑ %27 Nevirapin C _{min} ↑ %47 Nevirapin C _{maks} ↑ %18 #Darunavir konsantrasyonları önceden edinilmiş verilerle uyumluydu. (↑ Nevirapin, CYP3A inhibisyonu nedeniyle)	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve nevirapin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte verilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
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} ↔	Güçlendirilmiş PREZISTA ve rilpivirin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

HIV Proteaz inhibitörleri (PI)- birlikte ek düşük doz ritonavir uygulaması olmaksızın

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 atazanavir (günde bir kez 300 mg) karşılaştırması. 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.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ve atazanavir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA, bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanması yoluyla ilaç geliştirme gerektiren başka antiretroviral ajanlar ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
------------------------------------	---	---

İndinavir Günde iki kez 800 mg	İndinavir EAA ↑ %23 İndinavir C_{min} ↑ %125 İndinavir C_{maks} ↔ #Darunavir EAA ↑ %24 #Darunavir C_{min} ↑ %44 #Darunavir C_{maks} ↑ %11 İndinavir: İndinavir/ritonavir (günde iki kez 800/100 mg) ve indinavir/darunavir/ritonavir (günde iki kez 800/400/100 mg) karşılaştırması. 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.	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. Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA, bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanması yoluyla ilaç geliştirme gerektiren başka antiretroviral ajanlar ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
-----------------------------------	--	--

Sakinavir Günde iki kez 1.000 mg	#Darunavir EAA ↓ %26 #Darunavir C_{min} ↓ %42 #Darunavir C_{maks} ↓ %17 Sakinavir EAA ↓ %6 Sakinavir C_{min} ↓ %18 Sakinavir C_{maks} ↓ %6 Sakinavir: Sakinavir/ritonavir (günde iki kez 1.000/100 mg) ve sakinavir/darunavir/ritonavir (günde iki kez 1.000/400/100 mg) karşılaştırması. Darunavir: Darunavir /ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve darunavir/ritonavir 400/100 mg ile kombinasyon halinde sakinavir (günde iki kez 1.000 mg) karşılaştırması.	Düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA ile sakinavirin kombine edilmesi önerilmemektedir. Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA, bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanması başka antiretroviral ajanlar ile kombine olarak kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
<i>HIV Proteaz inhibitörleri (PI) – düşük doz ritonavir uygulamasıyla birlikte[†]</i>		
Lopinavir/ritonavir Günde iki kez 400/100 mg Lopinavir/ritonavir Günde iki kez 533/133,3 mg	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 maruziyetinde (EAA) %40'lık azalma nedeniyle kombinasyon için uygun dozlar belirlenmemiştir. Bu nedenle güçlendirilmiş PREZISTA ile kombinasyon ürünü lopinavir/ritonavir kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

	Darunavir EAA ↓ %41 Darunavir Cmin ↓ %55 Darunavir Cmaks ↓ %21 ‡ Doza göre normalize edilmemiş değerlere dayanarak.	
CCR5 ANTAGONİSTİ		
Maravirok Günde iki kez 150 mg	Maravirok EAA ↑ %305 Maravirok Cmin HB Maravirok Cmaks ↑ %129 Darunavir ve ritonavir konsantrasyonları önceden edinilmiş verilerle uyumluydu.	Güçlendirilmiş PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında, maravirok dozu günde iki kez 150 mg olmalıdır.
A1-ADRENORESEPTÖR ANTAGONİSTİ		
Alfuzosin	Teorik varsayımlara dayandırılarak, PREZISTA'nın alfuzosin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenir (CYP3A inhibisyonu).	Güçlendirilmiş PREZISTA ve alfuzosinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
ANESTEZİK		
Alfentanil	Çalışılmamıştır. Alfentanil metabolizması CYP3A aracılığıyla gerçekleşir ve bu nedenle güçlendirilmiş PREZISTA ile inhibe olabilir.	Güçlendirilmiş 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 Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA'nın antiaritmiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenir (CYP3A ve/veya CYP2D6 inhibisyonu).	Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması ve bu antiaritmiklerin terapötik konsantrasyonunun izlenmesi (eğer mevcutsa) önerilir. Güçlendirilmiş PREZISTA ile 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 P-gp inhibisyonu nedeniyle)	Digoksinin dar bir terapötik indekse sahip olması nedeniyle, güçlendirilmiş PREZISTA tedavisi alan hastalara digoksin verilmesi durumunda, başlangıçta mümkün olan en düşük digoksin dozunun reçetelenmesi önerilmektedir. Hastanın bütünsel klinik durumu değerlendirilmeli ve digoksin dozu, istenilen klinik etkiye ulaşınca kadar, dikkatle titre edilmelidir.

ANTİBİYOTİK		
Klaritromisin Günde iki kez 500 mg	Klaritromisin EAA ↑ %57 Klaritromisin Cmin ↑ %174 Klaritromisin Cmaks ↑ %26 #Darunavir EAA ↓ %13 #Darunavir Cmin ↑ %1 #Darunavir Cmaks ↓ %17 PREZISTA/ritonavir ile kombine edildiğinde 14-OH-klaritromisin konsantrasyonları saptanamaz durumdaydı. (↑ klaritromisin, CYP3A inhibisyonu ve olası bir P-gp inhibisyonu nedeniyle)	Klaritromisin, güçlendirilmiş PREZISTA ile kombine olarak kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, önerilen doz için klaritromisinin Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurulmalıdır.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Apiksaban Rivaroksaban	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA ile bu antikoagülanların birlikte uygulanması antikoagülanın konsantrasyonlarını arttırabilir. (CYP3A ve/veya P-gp inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA ile CYP3A4 tarafından metabolize edilen ve P-gp ile taşınan bir direkt oral antikoagülan (DOAC) kullanımı, kanama riskinde artışa yol açabileceğinden kullanımı önerilmemektedir.

Dabigatran eteksilat Edoksaban	Dabigatran eteksilat (150 mg): Darunavir/ritonavir 800/100 mg tek doz: Dabigatran EAA ↑ %72 Dabigatran Cmax ↑ %64 Darunavir/ritonavir 800/100 mg günde 1 kere: Dabigatran EAA ↑ %18 Dabigatran Cmax %22 Darunavir/kobisistat 800/150 mg tek doz: dabigatran EAA ↑ %164 dabigatran Cmax %164 Darunavir/kobisistat 800/150 mg günde 1 kere: dabigatran EAA ↑ %88 dabigatran Cmax %99	Darunavir/ritonavir: Dabigatran eteksilat ve edoksaban dahil olmak üzere P-gp tarafından taşınan ancak CYP3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir DOAC, PREZISTA/rtv ile birlikte uygulandığında, DOAC'ın klinik olarak izlenmesi ve/veya dozunun azaltılması düşünülmelidir. Darunavir/kobisistat: Dabigatran eteksilat ve edoksaban dahil olmak üzere P-gp ile taşınan ancak CYP3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir DOAC, PREZISTA/kobi ile birlikte uygulandığında klinik izleme ve doz azaltılması gerekir.
Tikagrelor	Teorik bilgilere dayalı olarak, güçlendirilmiş PREZISTA'nın tikagrelor ile birlikte uygulanması tikagrelor konsantrasyonlarını artırabilir (CYP3A ve/veya P glikoprotein inhibisyonu). Çalışılmamıştır.	Güçlendirilmiş PREZISTA'nın tikagrelor ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Klopidogrel	Güçlendirilmiş PREZISTA ile klopidogrelin birlikte uygulanması sonucunda, klopidogrel aktif metabolit plazma konsantrasyonunun azalması beklenir, bu da klopidogrelin antitrombosit aktivitesini azaltabilir.	Güçlendirilmiş PREZISTA ile klopidogrelin birlikte uygulanması önerilmemektedir. CYP inhibisyonu veya indüksiyonundan etkilenmeyen diğer antitrombotiklerin (örn., prasugrel) kullanılması önerilir.
Varfarin	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulandığında, varfarin konsantrasyonları etkilenebilir.	Güçlendirilmiş PREZISTA ile varfarin kombine edildiğinde, uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilmektedir.
ANTİKONVÜLSANLAR		
Fenobarbital Fenitoin	Çalışılmamıştır. Fenobarbital ve fenitoinin darunavirin ve farmakogüçlendiricisinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir (CYP450 enzimlerinin indüksiyonu).	Güçlendirilmiş PREZISTA ile bu ürünler kombinasyon şeklinde kullanılmamalıdır.
Karbamazepin Günde iki kez 200 mg	Karbamazepin EAA ↑ %45 Karbamazepin Cmin ↑ %54 Karbamazepin Cmaks ↑ %43 Darunavir EAA ↔ Darunavir Cmin ↓ %15	PREZISTA/ ritonavir için doz ayarlaması önerilmemektedir. PREZISTA/ ritonavir ile karbamazepini kombine etme ihtiyacı varsa, hastalar karbamazepine bağlı

	Darunavir Cmaks ↔	potansiyel advers olaylar yönünden 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	Paroksetin EAA ↓ %39 Paroksetin Cmin ↓ %37 Paroksetin Cmaks ↓ %36 #Darunavir EAA ↔ #Darunavir Cmin ↔ #Darunavir Cmaks ↔	Güçlendirilmiş 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 güçlendirilmiş PREZISTA tedavisine başlayan hastalar antidepresan yanıtı yönünden
Sertralin Günde bir kez 50 mg	Sertralin EAA ↓ %49 Sertralin Cmin ↓ %49 Sertralin Cmaks ↓ %44 #Darunavir EAA ↔ #Darunavir Cmin ↓ %6	

Amitriptilin Desipramin İmipramin Nortriptilin Trazodon	#Darunavir Cmaks ↔ PREZISTA/ritonavir ile ilgili bu verilerin aksine, PREZISTA/kobisistat bu antidepresan plazma konsantrasyonlarını artırabilir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu). Güçlendirilmiş PREZISTA ile bu antidepresanların eş zamanlı kullanımı antidepresanın konsantrasyonlarını yükseltebilir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu)	izlenmelidir. Bu antidepresanlar ile birlikte güçlendirilmiş PREZISTA uygulanırken klinik takip önerilir ve antidepresan dozunda ayarlama gerekebilir.
ANTİDİYABETİKLER		
Metformin	Çalışılmamıştır. Teorik değerlendirmelere göre, kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın metforminin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (MATE1 inhibisyonu)	Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA alan hastalarda dikkatli hasta takibi yapılması ve metformin dozunun ayarlanması önerilir. (ritonavirle birlikte uygulanan PREZISTA için geçerli değildir)

ANTIEMETİKLER		
Domperidon	Çalışılmamıştır.	Güçlendirilmiş PREZISTA ile domperidonun birlikte kullanımı kontrendikedir.
ANTİFUNGALLER		
Vorikonazol	Çalışılmamıştır. Ritonavir, plazma vorikonazol konsantrasyonlarını azaltabilir (ritonavir ile CYP450 enzimlerinin indüksiyonu). Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA ile birlikte verildiğinde vorikonazolün konsantrasyonları artabilir ya da azalabilir. (CYP450 enzimlerinin inhibisyonu)	Yarar/risk oranı değerlendirmesi vorikonazol kullanımını doğrulamadığı sürece, güçlendirilmiş 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/ve P-gp inhibisyonu)	Dikkatli olunması ve klinik izlem uygulanması önerilir. Birlikte uygulama gerektiğinde ise, günlük itrakonazol dozu 200 mg'ı geçmemelidir.
Klotrimazol	Çalışılmamıştır. Klotrimazol ile düşük doz ritonavirle güçlendirilmiş darunavirin eş zamanlı sistemik kullanımı, darunavirin ve/veya klotrimazolün plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Darunavir EAA_{24s} ↑ %33 (popülasyon farmakokinetik modeline göre).	

ANTİGUT İLAÇLAR		
Kolşisin	Çalışılmamıştır. Kolşisin ile güçlendirilmiş PREZISTA kullanımı, kolşisin maruziyetini arttırabilir. (CYP3A ve/veya P-glikoprotein inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA tedavisi gerekirse, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda kolşisin dozunun azaltılması, ya da kolşisin tedavisine ara verilmesi tavsiye edilmektedir. Böbrek ya da karaciğer fonksiyonları yetersiz olan hastalarda, güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte kolşisin kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).
ANTİMALARYALLER		
Artemeter/Lumefantrin 80/480 mg, 0, 8, 24, 36, 48 ve 60. saatlerde 6 doz	Artemeter EAA ↓ %16 Artemeter Cmin ↔ Artemeter Cmaks ↓ %18 Dihidroartemisinin EAA ↓ %18 Dihidroartemisinin Cmin ↔ Dihidroartemisinin Cmaks ↓ 18 Lumefantrin EAA ↑ %175 Lumefantrin Cmin ↑ %126 Lumefantrin Cmaks ↑ %65 Darunavir EAA ↔ Darunavir Cmin ↓ %13 Darunavir Cmaks ↔	Güçlendirilmiş 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 gözlenmiştir.	Rifapentin ile güçlendirilmiş PREZISTA kombinasyonu önerilmez. Rifampisin ve güçlendirilmiş PREZISTA kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rifabutin Gün aşırı bir kez 150 mg	Rifabutin EAA** ↑ %55 Rifabutin Cmin** ↑ HB Rifabutin Cmaks** ↔ Darunavir EAA ↑ %53 Darunavir Cmin ↑ %68 Darunavir Cmaks ↑ %39 **aktif rifabutin bileşiklerinin toplamı (ana ilaç + 25-O-	Rifabutin ile PREZISTA ritonavir 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,

	dezasetil metaboliti) Etkileşim çalışmasında, tek başına günde bir kez 300 mg rifabutin ile gün aşırı bir kez 150 mg rifabutin tedavisi ile PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) kombinasyonu arasında kıyaslanabilir bir günlük sistemik rifabutin maruziyeti bulunduğu ve aktif metabolit 25-O-dezasetil rifabutinin günlük maruziyetinde 10 kat civarında artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, aktif rifabutin bileşikleri toplamının (ana ilaç + 25-O-dezasetil metaboliti) EAA değeri 1,6 kat artarken, Cmaks kıyaslanabilir düzeyde kalmıştır. Günde bir kez 150 mg referans dozuyla kıyaslama verisi bulunmamaktadır. (Rifabutin, CYP3A'nın indükleyicisi ve substratıdır). Rifabutin (gün aşırı bir kez 150 mg), PREZISTA 100 mg ritonavir ile birlikte uygulandığında	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 gerektirmemektedir. Farmakokinetik modelleme verileri temelinde, %75'lik doz azaltımı, 300 mg/gün'ün dışında dozlarda rifabutin almakta olan hastalar için de geçerlidir. Kobisistat ve rifabutin ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın birlikte uygulanması önerilmez.
--	--	---

	sistemik darunavir maruziyetinde artış gözlenmiştir.	
ANTİNEOPLASTİKLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus İrinotekan	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA'nın bu antineoplastiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Güçlendirilmiş 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 güçlendirilmiş PREZISTA kombine edilirken dikkatli olunmalıdır. Everolimus veya irinotekan ile güçlendirilmiş PREZISTA'nın eş zamanlı kullanımı önerilmez.
ANTİPSİKOTİKLER/NÖROLEPTİKLER		
Ketiapin	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA'nın bu antipsikotiğin konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA'nın 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. Güçlendirilmiş PREZISTA'nın bu antipsikotiklerin plazma konsantrasyonlarını arttırması	Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulandıklarında bu ilaçların dozunda azaltma gerekebilir.

Lurasidon Pimozid Sertindol	beklenmektedir. (CYP3A, CYP2D6 ve/veya P-gp inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA'nın lurasidon, pimozid veya sertindol ile eş zamanlı uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
BETA-BLOKERLER		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA'nın bu beta-blokerlerin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP2D6 inhibisyonu)	Güçlendirilmiş 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. Güçlendirilmiş PREZISTA'nın kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenebilir. (CYP3A ve/veya CYP2D6 inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA 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 flutikazon maruziyetinin plazma ritonavir düzeyleri üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Diğer kortikosteroidler: etkileşim çalışılmamıştır. Bu	Güçlendirilmiş 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 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.

	tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları güçlendirilmiş PREZISTA ile uygulandığında, düşük serum kortizol konsantrasyonları ile sonuçlanacak şekilde artabilir.	
Deksametazon (sistemik)	Çalışılmamıştır. Deksametazon plazma darunavir konsantrasyonlarını azaltabilir (CYP3A indüksiyonu).	Sistemik deksametazon güçlendirilmiş PREZISTA ile kombine edildiğinde, dikkatle kullanılmalıdır.
ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Bosentan	Çalışılmamıştır. Bosentanın güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte kullanılması plazma bosentan konsantrasyonlarını arttırabilir. Bosentanın darunavir ve/veya onun farmakokinetik güçlendiricisinin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenir. (CYP3A indüksiyonu)	PREZISTA ve düşük doz ritonavir ile birlikte uygulandığında, hastanın bosentana karşı toleransı izlenmelidir.

HEPATİT C VİRÜSÜNE (HCV) DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER		
<i>NS3-4A proteaz inhibitörleri</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Güçlendirilmiş PREZISTA grazoprevire maruziyeti artırabilir (CYP3A ve OATP1B inhibisyonu).	Güçlendirilmiş PREZISTA ve elbasvir/grazoprevir'in birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Glesaprevir/pibrentasvir	Teorik değerlendirmelere göre,güçlendirilmiş PREZISTA glesaprevir ve pibrentasvir maruziyetini artırabilir. (P-gp, BCRP ve/veya OATP1B1/3 inhibisyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA'nın glesaprevir/pibrentasvir ile birlikte uygulanması önerilmez.
BİTKİSEL ÜRÜNLER		
St. John's Wort bitkisi (<i>Hypericum perforatum</i>)	Çalışılmamıştır. St. John's Wort bitkisinin darunavir veya onun farmakokinetik güçlendiricileri plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP450 indüksiyonu)	Güçlendirilmiş PREZISTA, St. John's Wort bitkisi (<i>Hypericum perforatum</i>) içeren ürünler ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). Eğer hasta halen St. John's Wort bitkisi almakta ise bu ilaç kesilmeli ve mümkünse viral düzeyler kontrol edilmelidir. Darunavir maruziyeti (ve aynı zamanda ritonavir maruziyeti), St. John's Wort bitkisinin kesilmesiyle artabilir. Bu indükleyici etki, St. John's Wort bitkisiyle tedavi kesildikten sonra en az 2 hafta süreyle devam edebilir.

HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Lovastatin Simvastatin	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulandığında, lovastatin ve simvastatinin önemli ölçüde yükselmiş plazma konsantrasyonlarına sahip olması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Artmış plazma lovastatin ya da simvastatin konsantrasyonları, rabdomiyoliz dahil olmak üzere miyopatiye yol açabilir. Lovastatin ve simvastatinin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte kullanılması bu nedenle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Atorvastatin Günde bir kez 10 mg	Atorvastatin EAA ↑ 3-4 kat Atorvastatin Cmin ↑ ≈ 5.5-10 kat Atorvastatin Cmaks ↑ ≈ 2 kat #darunavir/ritonavir Atorvastatin EAA ↑ %290 ^Ω Atorvastatin Cmax ↑ %319 ^Ω Atorvastatin Cmin ND ^Ω ^Ω darunavir/kobisistat 800/150 mg ile	Atorvastatinin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulanması istenildiğinde, günde bir kez 10 mg atorvastatin dozuyla başlanması önerilmektedir. Klinik yanıtı göre, atorvastatin dozu basamaklı olarak arttırılabilir.
Pravastatin Tek doz 40 mg	Pravastatin EAA ↑ %81¶ Pravastatin Cmin HB Pravastatin Cmaks ↑ %63 ¶ Olguların sınırlı bir alt- grubunda beş kata kadar artış görülmüştür.	Pravastatinin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulanması gerekli olduğunda, mümkün olan en düşük pravastatin dozuyla başlanması ve güvenlik izlemesi yapılırken, istenilen klinik etki elde edilinceye kadar titre edilmesi önerilmektedir.

Rosuvastatin Günde bir kez 10 mg	Rosuvastatin EAA $\uparrow$ %48^l Rosuvastatin C_{maks} $\uparrow$ %144^l ^{ll}darunavir/ritonavir ile yayımlanan verilere dayanır Rosuvastatin EAA $\uparrow$ %93^s Rosuvastatin C_{max} $\uparrow$ %277^s Rosuvastatin C_{min} ND^s ^sdarunavir/kobisistat 800/150 mg ile	Rosuvastatinin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulanması gerekli olduğunda, mümkün olan en düşük rosuvastatin dozuyla başlanması ve güvenlik izlemesi yapılırken, istenilen klinik etki elde edilinceye kadar titre edilmesi önerilmektedir.
DİĞER LİPİD DEĞİŞTİREN AJANLAR		
Lomitapid	Teorik değerlendirmelere göre, güçlendirilmiş 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 $\leftrightarrow$ [#] Darunavir C_{min} $\leftrightarrow$ [#] Darunavir C_{maks} $\leftrightarrow$	Güçlendirilmiş PREZISTA ve H ₂ -reseptör antagonistleri doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.

İMMÜNOSUPRESANLAR		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulandığında, bu immünosupresanlara maruziyet artacaktır. (CYP3A inhibisyonu)	Birlikte uygulama gerçekleştiğinde, immünosupresif ajana yönelik terapötik ilaç izlemesi yapılmalıdır.
Everolimus		Güçlendirilmiş PREZISTA ile everolimusun eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir
İNHALE BETA AGONİSTLER		
Salmeterol	Çalışılmamıştır. Güçlendirilmiş darunavir ile birlikte salmeterol uygulaması, salmeterol plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.	Salmeterolün güçlendirilmiş PREZISTA 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 Cmin ↓ %15 R(-) metadon Cmaks ↓ %24 Bunun aksine PREZISTA /kobisistat, metadon plazma konsantrasyonlarını artırabilir (bkz. kobisistat KÜB).	Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulama başlatılırken, metadon dozajında ayarlama gerekmez. Ancak, birlikte uygulama uzun bir dönem sürdüğünde, metadon dozunun ayarlanması 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 Cmin ↔ Buprenorfin Cmaks ↓ %8 Norbuprenorfin EAA ↑ %46 Norbuprenorfin Cmin ↑ %71 Norbuprenorfin Cmaks ↑ %36 Nalokson EAA ↔ Nalokson Cmin HB Nalokson Cmaks ↔	Norbuprenorfin farmakokinetik parametrelerindeki yükselmenin klinik önemi belirlenmemiştir. Güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulandığında, buprenorfin için doz ayarlaması gerekli olmayabilir, ancak opioid toksisitesi işaretlerine yönelik dikkatli bir klinik izleme önerilmektedir.

Fentanil Oksikodon Tramadol	Teorik değ�erlendirmelere göre, g���lendirilmi� PREZISTA bu analjeziklerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu)	G���lendirilmi� PREZISTA'nın bu analjeziklerle birlikte uygulanması sırasında klinik izlem önerilir.
ÖSTROJEN BAZLI KONTRASEPT�FLER		
Drospirenon Etinilestradiol (Günde bir kez 3 mg/0,02 mg) Etinilestradiol Noretindron Günde bir kez 35 mcg/1 mg	Drospirenon EAA $\uparrow$ % 58 [�] Drospirenon C _{min} ND [�] Drospirenon C _{max} $\uparrow$ %15 [�] Etinilestradiol EAA $\downarrow$ % 30 [�] Etinilestradiol C _{min} ND [�] Etinilestradiol C _{max} $\downarrow$ %14 [�] � darunavir/kobisistat ile Etinilestradiol EAA $\downarrow$ % 44 [�] Etinilestradiol C _{min} $\downarrow$ % 62 [�] Etinilestradiol C _{max} $\downarrow$ % 32 [�] Noretindron EAA $\downarrow$ % 14 [�] Noretindron C _{min} $\downarrow$ % 30 [�] Noretindron C _{max} $\leftrightarrow$ [�] � darunavir/ritonavir ile	PREZISTA drospirenon içeren bir ürün ile birlikte kullanılırken, hiperkalemi potansiyeli nedeniyle klinik izlem önerilir. G���lendirilmi� PREZISTA �strojen bazlı kontraseptifler ile birlikte kullanılırken, alternatif veya ilave doğum kontrol önlemleri alınması önerilir. Hormon replasman tedavisi olarak östrojen kullanan hastalar, östrojen eksikliği belirtileri için klinik olarak izlenmelidir.
OPI��D ANTAGON�STLER�		
Nalokse�ol	�alı�ılmamı�tır.	G���lendirilmi� PREZISTA ile nalokse�ol�n 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 güçlendirilmiş PREZISTA'nın kombinasyonu kontrendikedir (bkz.Bölüm 4.3). Erektile disfonksiyon tedavisinde diğer PDE-5 inhibitörlerinin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte kullanılması dikkatle ele alınmalıdır. Eğer sildenafil, vardenafil ya da tadalafilin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte kullanılması endike ise sildenafilin 48 saat içinde 25 mg'ı geçmeyen tek doz olarak, vardenafilin 72 saat içinde 2,5 mg'ı geçmeyen tek doz olarak veya tadalafilin 72 saat içinde 10 mg'ı geçmeyen tek doz olarak alınması önerilmektedir.
---	--	---

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde; Sildenafil Tadalafil	Çalışılmamıştır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafil ya da tadalafilin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte kullanılması, sildenafil ya da tadalafilin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. (CYP3A inhibisyonu)	Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte kullanılan sildenafil için güvenli ve etkili bir doz belirlenmemiştir. Sildenafille bağlı advers olay potansiyelinde artış söz konusudur (görme bozuklukları, hipotansiyon, uzamış ereksiyon ve senkop dahil). Bu nedenle pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafilin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için tadalafilin güçlendirilmiş PREZISTA ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Omeprazol Günde bir kez 20 mg	# Darunavir EAA ↔ # Darunavir Cmin ↔ # Darunavir Cmaks ↔	Güçlendirilmiş PREZISTA ve proton pompası inhibitörleri, doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
SEDATİFLER/HİPNOTİKLER		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam	Çalışılmamıştır. Sedatifler/hipnotikler CYP3A ile kapsamlı biçimde metabolize edilir. Güçlendirilmiş PREZISTA	Güçlendirilmiş PREZISTA bu sedatifler/hipnotikler ile birlikte uygulandığında klinik takip önerilir ve sedatiflerin/hipnotiklerin daha düşük bir dozu düşünülmelidir.

Midazolam (parenteral) Zoldipem	ile birlikte uygulama bu ilaçların konsantrasyonunda büyük bir artışa yol açabilir. Parenteral midazolam güçlendirilmiş 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.	Eğer parenteral midazolam güçlendirilmiş 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.
Midazolam (oral) Triazolam		Güçlendirilmiş PREZISTA'nın triazolam veya oral midazolam ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
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 veya farklı bir dozlama rejimiyle gerçekleştirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji).

[†] PREZISTA'nın 100 mg ritonavir ve diğer HIVPI'ler (örn., (fos)amprenavir ve tipranavir) ile birlikte kullanılmasının etkililiği ve güvenliliği HIV hastalarında belirlenmemiştir. Mevcut tedavi kılavuzlarına göre, proteaz inhibitörleriyle ikili tedavi genelde 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). İnsanlara yönelik potansiyel

risk bilinmemektedir. PREZISTA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Gebelik sırasında darunavir/kobisistat 800/150 mg ile tedavi, düşük darunavir maruziyetine yol açar (bkz. Bölüm 5.2), bu da tedavi başarısızlığı riskinde ve bebeğe HIV geçişi riskinde artışla ilişkili olabilir. Gebelik sırasında PREZISTA/kobisistat ile tedaviye başlanmamalı ve PREZISTA/kobisistat tedavisi sırasında gebe kalan kadınlar alternatif bir rejime geçirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

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) yavrularda toksisiteye neden olur. Emzirilen bebeklerde hem HIV bulaşma potansiyeli hem de advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınlar PREZISTA alıyorsa emzirmemelidir.

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

Kobisistat veya 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 kobisistat veya 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 güvenlik profili mide bulantısının daha sık görülmesi dışında, daha önce tedavi almış hastalarda günde iki doz PREZISTA/ritonavir 600/100 mg'ın güvenlik 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 güvenlik verileri tespit edilmemiştir.

Darunavir/kobisistat ile yapılan Faz III GS-US-216-130 klinik çalışmasında (N=313 tedavi deneyimi olmayan ve tedavi deneyimi olan hastalar), hastaların %66,5'i en az bir advers reaksiyon yaşamıştır. Ortalama tedavi süresi 58,4 haftadır. En sık bildirilen advers reaksiyonlar diyare (%28), bulantı (%23) ve döküntü (%16) olmuştur. Ciddi advers reaksiyonlar ise diyabetes mellitus, (ilaç) aşırı duyarlılığı, immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu, döküntü ve kusmadır.

Kobisistat hakkındaki bilgiler için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisi dokümanına bakınız.

b. Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

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

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde darunavir/ritonavir ile görülen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon
Sıklık Kategorisi	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan	Herpes simpleks
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	Trombositopeni, nötropeni, anemi, lökopeni
Seyrek	Artan eozinofil sayısı
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar 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 hastalıkları	
Yaygın olmayan	Miyokard enfarktüsü, angina pectoris, elektrokardiyogramda uzun QT aralığı, taşikardi
Seyrek	Akut miyokard enfarktüsü, sinüs bradikardisi, çarpıntı

Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan	Hipertansiyon, yüzde ve boyunda kızarıklık
Solunum, göğüs bozuklukları 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
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın	Alanin aminotransferaz artışı
Yaygın olmayan	Hepatit*, sitolitik hepatit*, hepatik steatoz, hepatomegali, transaminaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, kanda bilirubin artışı, kanda alkalın fosfataz artışı, gama glutamiltransferaz artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	

Yaygın	Döküntü (maküler, makülopapüler, papüler, eritematöz ve pruritik döküntü dahil), prurit
Yaygın olmayan	Anjiyoödem, yaygın döküntü, alerjik dermatit, ürtiker, egzama, eritem, hiperhidroz, gece terlemeleri, saç dökülmesi, akne, cilt kuruluğu, tırnak pigmentasyonu
Seyrek	DRESS*, Stevens-Johnson sendromu*, Eritema multiforme, dermatit, seboroik 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, ekstremit 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, kristal nefropatisi§
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	

Yaygın olmayan	Eretil disfonksiyon, jinekomasti*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Asteni, yorgunluk
Yaygın olmayan	Pireksi, göğüs ağrısı, periferik ödem, kırıklık, sıcak basması, huzursuzluk, ağrı
Seyrek	Titreme, anormal duygu, kseroz

§ pazarlama sonrası tanımlanan advers reaksiyon. Avrupa İlaç Ajansı Kısa Ürün Bilgisi'ne ilişkin kılavuza (Revizyon 2, Eylül 2009) göre, pazarlama sonrası ortamda bu advers reaksiyonun sıklığı "3 Kuralı" kullanılarak belirlenmiştir.

Darunavir/kobisistat ile yetişkin hastalarda görülen advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon
Sıklık Kategorisi	
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın	Aşırı duyarlılık (ilaca karşı)
Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendrom
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Anoreksi, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi,
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	Anormal rüyalar,
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Baş ağrısı,

Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare, bulantı
Yaygın	Kusma, karın ağrısı, abdominal distansiyon, dispepsi, flatülans, pankreas enzimlerinde artış
Yaygın olmayan	Akut pankreatit,
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın	Hepatik enzim artışı
Yaygın olmayan	Hepatit*, sitolitik hepatit*,
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	Döküntü (maküler, makülopapüler, papüler, eritematöz, pruritik döküntü, generalize döküntü ve alerjik dermatit dahil),
Yaygın	Anjiyoödem, prurit, ürtiker
Seyrek	DRESS*, Stevens-Johnson sendromu*,
Bilinmiyor	Toksik epidermal nekroliz*, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz*
Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın	Miyalji,
Yaygın olmayan	Osteonekroz*
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Seyrek	Kristal nefropatisi§
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan	Jinekomasti*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	

Yaygın	Yorgunluk
Yaygın olmayan	Asteni
Çalışmalar	
Yaygın	Kan kreatinin artışı

- * bu advers ilaç reaksiyonları darunavir/kobisistat ile olan klinik çalışma deneyimlerinde bildirilmemiştir ancak darunavir/ritonavir tedavisi ile görülmüştür ve darunavir/kobisistat tedavisiyle de beklenebilir.
- § pazarlama sonrası ortamda tanımlanan advers reaksiyon. Kısa Ürün Bilgisi'ne ilişkin kılavuza (Revizyon 2, Eylül 2009) göre, pazarlama sonrası ortamda bu advers reaksiyonun sıklığı "3 Kuralı" kullanılarak belirlenmiştir.

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. Günde bir kez 150 mg kobisistat ve diğer antiretroviraller ile birlikte verilen günde bir kez 800 mg darunavirin araştırıldığı tek kollu bir çalışmada hastaların %2,2'si döküntü nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Döküntünün, PREZISTA/ritonavir olmadan raltegravir veya raltegravir olmadan PREZISTA/ritonavir içeren rejimlere göre, PREZISTA/ritonavir+raltegravir içeren rejimler ile tedavi gören tedavi deneyimli hastalarda nedenden bağımsız 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 nedenli döküntü her 100 hasta yılında sırasıyla 2,4, 1,1 ve 2,3 idi. Klinik çalışmalarda döküntünün ciddiyetinin hafif ile orta düzeyde olduğu gözlenmiş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi 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

PREZISTA'nın ritonavir ile pediyatrik hastalarda güvenlilik değerlendirmesi, üç Faz II çalışmanın güvenlilik 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 güvenlilik profili yetişkin popülasyonda gözlenene benzer olmuştur.

Kobisistat ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın pediatrik hastalardaki güvenliliği, GS-US-216-0128 çalışması süresince 12 yaş ila 18 yaşın altında ve en az 40 kg olan adolesanlarda değerlendirilmiştir (tedavi deneyimi olan, virolojik olarak baskılanmış, N=7). Bu çalışmanın adolesan hastalardaki güvenlilik analizlerinde, darunavir ve kobisistatın yetişkin hastalarda bilinen güvenlilik profiline kıyasla yeni güvenlilik sorunları belirlenmemiştir.

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 kobisistat veya düşük doz ritonavir ile kombine tedavisinde akut doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Darunavirin tek başına oral çözeltisinin 3.200 mg'a kadarki tek dozları ile darunavirin tablet formülasyonunun ritonavir ile kombinasyonun 1.600 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 ortalama EC_{50} 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 EC_{50} değerleri <0,1 ila 4,3 nM arasında değişmek üzere antiviral etki gösterir.

Bu EC_{50} değerleri 87 mikromM ile >100 mikromM 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. 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 HIV-1 proteaz mutasyonlarının gelişimini göstermektedir.

	ARTEMIS 192. Hafta	ODIN 48. Hafta		TITAN 48.Hafta
	PREZISTA /ritonavir günde 1 kez 800/100 mg N=343	PREZISTA/ ritonavir günde 1 kez 800/100 mg N=294	PREZISTA/ ritonavir günde iki kez 600/100 mg N=296	PREZISTA/ ritonavir günde iki kez 600/100 mg N=298

Toplam virolojik başarısızlık sayısı ^a , n(%)	55 (%16)	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 ^b , 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

İlk kez diğer ART'ler ile kombine olarak darunavir/kobisistat ile tedavi edilen ART deneyimi olmayan hastalarda ve diğer ART'ler ile kombine olarak darunavir/kobisistat alan ve darunavir RAM'ları olmayan ART deneyimli hastalarda dirençli HIV-1 virüsü gelişme oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Aşağıdaki tablo, GS-US-216-130 çalışmasının sonlanım noktasındaki virolojik başarısızlıklarda HIV-1 proteaz mutasyonlarının ve PI'lara karşı direnç gelişimini göstermektedir.

	GS-US-216-130 48. Hafta	
	Tedavi deneyimi olmayan günde 1 kez darunavir/kobisistat 800/150 mg N=295	Tedavi deneyimi olan günde 1 kez darunavir/kobisistat 800/150 mg N=18
Virolojik başarısızlığa ve genotip verilerine sahip, sonlanım noktasında mutasyonlarb gelişen hastaların sayısı, n/N		
Primer (majör) PI mutasyonları	0/8	1/7
PI RAM'ları	2/8	1/7
Virolojik başarısızlığa ve sonlanım noktasında PI'lara direnç gösteren fenotip verileric olan hastaların sayısı, n/N		

HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
sakuinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

a Virolojik başarısızlıklar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: hiç supresyon uygulanmamış hastalar: 8. haftada başlangıca göre doğrulanmış HIV-1 RNA < 1 log₁₀ azalması ve ≥ 50 kopya/mL HIV-1 RNA; rebound: HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ve sonrasında doğrulanmış HIV-1 RNA ≥ 400 kopya/mL ya da nadir noktasına göre doğrulanmış > 1 log₁₀ HIV-1 RNA artışı; son vizitte HIV-1 RNA ≥ 400 kopya/mL ile tedavi sonlandırmaları

b IAS-USA listeleri

c GS-US-216-130'da başlangıçtaki fenotip mevcut değildir

Çapraz direnç:

Darunavir FC (kat oran değişimi) değerinin, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir ve/veya tipranavire dirençli 3.309 klinik izolatın %90'ında 10'dan küçük olması, PI'ların çoğuna karşı dirençli olan virüslerin darunavire duyarlı kaldığını göstermektedir.

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

GS-US-216-130 çalışmasının virolojik başarısızlıklarında, diğer HIV PI'leri ile çapraz direnç gözlenmemiştir.

Klinik sonuçlar:

Kobisistatin darunavir üzerindeki farmakokinetik artırıcı etkisi, günde bir kez 150 mg kobisistat veya 100 mg ritonavir ile birlikte 800 mg darunavir uygulanan sağlıklı gönüllülerde Faz I çalışmasında değerlendirilmiştir. Darunavirin kararlı durum farmakokinetik parametreleri kobisistat ile ritonavir ile güçlendirildiğinde karşılaştırılabilir. Kobisistat hakkında bilgi için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisine bakın.

Erişkin hastalar

ART deneyimi olmayan ve ART deneyimli hastalarda günde bir kez 150 mg kobisistat ile birlikte uygulanan günde bir kez 800 mg darunavir'in etkililiği

GS US 216 130, 313 HIV 1 enfekte yetişkin hastada (295 tedavi görmemiş ve 18 tedavi görmüş)

kobisistatlı darunavirin farmakokinetiğini, güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkililiğini değerlendiren tek kollu, açık-etiketli, Faz III bir çalışmadır. Bu hastalar günde bir kez 150 mg kobisistat ile kombinasyon halinde günde bir kez 800 mg darunavir almış ve 2 aktif NRTI içeren, bir araştırmacı tarafından seçilen arka plan rejimi almıştır.

Bu çalışma için uygun olan HIV 1 ile enfekte hastaların, darunavir RAM'leri olmadığını ve plazma HIV 1 RNA'sı ≥ 1.000 kopya/ml olduğunu gösteren bir tarama genotipi vardı. Aşağıdaki tablo, GS US 216 130 çalışmasından alınan 48 haftalık analizlerin etkinlik verilerini göstermektedir:

	GS-US-216-130		
48. afta sonuçları	Tedavi deneyimi olmayan darunavir/kobisistat 800/150 mg günde 1 kez + OBR N=295	Tedavi deneyimli darunavir/kobisistat 800/150 mg günde 1 kez + OBR N=18	Tüm denekler darunavir/kobisistat 800/150 mg günde 1 kez + OBR N=313
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^a	245 (% 83,1)	8 (% 44,4)	253 (% 80,8)
Başlangıca göre ortalama HIV-1 RNA log günlük değişimi (log ₁₀ kopya/ml)	-3,1	-2,39	-2,97
Başlangıca göre ortalama CD4+ hücre sayımı değişikliği ^b	+174	+102	+170

^a TLOVR algoritmasına göre değerlendirmeler

^b İleriye Taşınan Son Gözlem

ART deneyimi olmayan hastalarda günde bir kez 100 mg ritonavir ile birlikte uygulanan günde bir kez 800 mg PREZISTA'nın etkililiği

PREZISTA/ritonavir tedavisinin, günde 1 defada 800/100 mg kullanımda etkili olduğunun kanıtı, ARTEMIS çalışmasının 192. haftasında elde edilen verilerin analizlerine dayanmaktadır. ARTEMIS çalışması daha önceden tedavi almamış HIV-1 enfeksiyonlu erişkin hastalarda, günde 1 defada 800/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanımı ile günde 800/200 mg lopinavir/ritonavir (günde iki defada ya da tek doz rejimiyle verilen) kullanımını karşılaştıran randomize, kontrollü, açık-etiketli bir faz-III çalışmadır. Çalışmanın iki kolunda da, hastalara günde 1 defa 300 mg tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ile günde 1 defa 200 mg emtrisitabin (FTC) içeren sabit bir arkaplan rejimi uygulanmıştır.

Aşağıdaki tabloda ARTEMIS çalışmasının 48. ve 96. haftalarında yapılan analizlerin etkililikle ilgili verileri gösterilmektedir:

	ARTEMIS					
	48. hafta ^a			96. hafta ^b		
Sonuçlar	PREZISTA/ Ritonavir günde 1 kez 800/100 mg N=343	Lopinavir/ Ritonavir günde 800/200 mg N=346	Tedavi farkı (farkın %95 Güven Aralığı)	PREZISTA/ Ritonavir günde 1 kez 800/100 mg N=343	Lopinavir/ Ritonavir günde 800/200 mg N=346	Tedavi farkı (farkın %95 Güven Aralığı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^c Tüm hastalar	% 83,7 (287)	%78,3 (271)	%5,3 (-0,5; 11,2) ^d	%79 (271)	%70,8 (245)	%8,2 (1,7; 14,7) ^d
Başlangıçtaki HIV-RNA <100.000	%85,8 (194/226)	%84,5 (191/226)	%1,3 (-5,2; 7,9) ^d	%80,5 (182/226)	%75,2 (170/226)	%5,3 (-2,3; 13) ^d
Başlangıçtaki HIV-RNA ≥100.000	%79,5 (93/117)	%66,7 (80/120)	%12,8 (1,6; 24,1) ^d	%76,1 (89/117)	%62,5 (75/120)	%13,6 (1,9; 25,3) ^d
Başlangıçtaki CD4+ hücre sayımı<200	%79,4 (112/141)	%70,3 (104/148)	%9,2 (-0,8; 19,2) ^d	%78,7 (111/141)	%64,9 (96/148)	13,9% (3,5;24,2) ^d
Başlangıçtaki CD4+ hücre sayımı≥200	%86,6 (175/202)	%84,3 (167/198)	%2,3 (-4,6; 9,2) ^d	%79,2 (160/202)	%75,3 (149/198)	%4 (-4,3; 12,2) ^d
Başlangıça göre ortalama CD4+ hücre sayımı değişikliği (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		171	188	

a Veriler 48. haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.

b Veriler 96. haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.

c İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

d Yüzdesel yanıtta farka normal yakınlaştırmaya dayanmaktadır.

e Tedaviyi tamamlamayanlar başarısızlık olarak girilmiştir: zamanından önce tedaviyi bırakanlarda değişiklik değeri olarak “0” girilmiştir.

PREZISTA/ritonavir tedavisine virolojik yanıt açısından non-inferiorite (plazma HIV-1 RNA düzeyi <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 marjinde) gösterilmiştir. Bu sonuçlar, *ARTEMIS* çalışmasında tedavinin 96. haftasında yapılan veri analizleri ile de doğrulanmıştır. Bu sonuçlar, *ARTEMIS* çalışmasında tedavinin 192. haftasına kadar desteklenmiştir.

ART deneyimli hastalarda günde bir kez 100 mg ritonavir ile birlikte uygulanan günde bir kez 800 mg PREZISTA'nın etkililiği

ODIN çalışması tarama döneminde yapılan genotipik direnç testinde darunavir RAM'ları (yani V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) bulunmayan ve tarama dönemindeki HIV-1 RNA düzeyi 1,000 kopya/mL'den fazla olan ART deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda günde 1 defada 800/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanımı ile günde iki defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanımıyla karşılaştıran randomize ve açık-etiketli bir faz-III çalışmasıdır. Etkililik analizi 48 hafta tedaviye dayanmaktadır (bkz. aşağıdaki tablo). Her iki çalışma kolu 2 veya daha fazla NRTI içeren optimize edilmiş bir arkaplan rejimini (OBR) kullanmıştır.

ODIN			
Sonuçlar	Günde 1 defa PREZISTA/ritonavir 800/100 mg + OBR N=294	Günde 2 defa PREZISTA/ritonavir 600/100 mg + OBR N=296	Tedaviler arasındaki fark (farkın %95 Güven Aralığı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^a	%72,1 (212)	%70,9 (210)	%1,2 (-6,1; 8,5) ^b
Başlangıçtak HIV-1 RNA (kopya/mL) <100,00	%77,6 (198/225)	%73,2 (194/265)	%4,4 (-3; 11,9)

≥100,00	%35,9 (14/39)	%51,6 (16/31)	% -15,7 (-39,2; 7,7)
Başlangıçtaki CD4+ hücre sayımı (x10 ⁶ /L)			
≥100	%75,1 (184/245)	%72,5 (187/258)	%2,6 (-5,1; 10,3)
<100	%57,1 (28/49)	%60,5 (23/38)	%-3,4 (-24,5; 17,8)
HIV-1 türü			
Tip B	%70,4 (126/179)	%64,3 (128/199)	%6,1 (-3,4; 15,6)
Tip AE	%90,5 (38/42)	%91,2 (31/34)	%-0,7 (-14; 12,6)
Tip C ile	%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)
Başlangıç değerlerine göre ortalama CD4+ hücre sayımı değişikliği (x 10 ⁶ /L) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

b Yüzdesel yanıtta farkın normal yakınlaştırmasına dayanmaktadır.

c Tip A1, D, F1, G, K, CRF02_Ag, CRF12_BF ve CRF06_CPX.

d Ortalamalar arasındaki fark.

e Son Gözlemin İleriye Taşınması (LOCF) impütasyonu.

48. haftada, günde 1 defa alınan PREZISTA/ritonavir 800/100 mg tedavisi ile virolojik yanıtın (plazma HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/mL olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır), hem ITT hem de OP popülasyonlarında günde 2 defa alınan PREZISTA/ritonavir 600/100 mg tedavisine kıyasla non-inferiyor (önceden tanımlanmış %12 non-inferiorite marjinde) olduğu gösterilmiştir.

Darunavir direnciyle ilişkili bir ya da daha fazla mutasyon (DRV-RAM'lar) bulunan ya da HIV-1 RNA düzeyi ≥ 100,000 kopya/mL ya da CD4+ hücre sayımı <100 hücre x 10⁶/L olan ART deneyimli hastalarda günde 1 defa PREZISTA/ritonavir 800/100 mg kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Bunun dışında HIV-1 türleri olan hastalarla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır.

Pediyatrik hastalar

ART deneyimi olmayan 12 ile < 18 yaş arası ve en az 40 kg olan pediyatrik hastalar

DIONE, 12 ila 18 yaşın altında ve en az 40 kg olan ART deneyimi olmayan HIV-1 ile enfekte 12 pediyatrik hastada düşük doz ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA'nın farmakokinetik, güvenliik, tolerabilite ve etkililiğinin değerlendirildiği açık etiketli Faz 2 alışmadır. Bu hastalara, günde bir kez PREZISTA/ritonavir 800/100 mg diğer antiretroviral ajanlarla kombine olarak verilmiştir. Virolojik yanıt, plazma HIV-1 RNA viral yükünde başlangıca göre en az 1 log₁₀ azalma olarak tanımlanmıştır.

DIONE	
48. haftadaki sonuçlar	PREZISTA/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopya/mL ^a	%83,3 (10)
Başlangıca göre meydana gelen CD4+ yüzde değişimi ^b	14
Başlangıca göre meydana gelen CD4+ hücre sayımı ortalama değişimi ^b	221
Plazma viral yükünde başlangıca göre ≥ 1 log ₁₀ azalma	%100

a TLOVR algoritmasına göre imptasyonlar.

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

Açık etiketli Faz II/III GS-US-216-0128 çalışmasında, darunavir 800 mg ve kobisistat 150 mg (ayrı tabletler olarak uygulanmıştır) tedavisi ve en az 2 NRTI'nın etkililik, güvenliik ve farmakokinetiği; tedavi deneyimi olan, virolojik olarak baskılanmış, en az 40 kg olan HIV-1 ile enfekte 7 adolesanda değerlendirilmiştir. Hastalara, ritonavir ile birlikte uygulanan darunavir + 2 NRTI kombinasyonundan oluşan stabil bir antiretroviral rejim (en az 3 ay) uygulanmıştır. Hastalar, ritonavirden günde bir kez kobisistat 150 mg'a geçiş yapmış ve darunavir (N=7) ve 2 NRTI tedavisine devam etmiştir.

48. haftada, ART deneyimi olan virolojik olarak baskılanmış adolesanlarda virolojik sonuç	
GS-US-216-0128	
48. Haftadaki Sonuçlar	Darunavir/kobisistat + en az 2 NRTI (N=7)
FDA Snapshot Yaklaşımına göre HIV-1 RNA < 50 kopya/mL	%85,7 (6)
Başlangıca göre meydana gelen CD4+ yüzde medyan değişimi ^a	%-6,1

Başlangıca göre meydana gelen CD4+ hücre sayımı medyan değişimi ^a	-342 hücre/mm ³
--	----------------------------

a İmpütasyon yapılmamıştır (gözlenen veriler).

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.

Kobisistatin farmakokinetik özellikleri hakkındaki bilgiler için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisi dokümanına bakınız.

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 darunavir dozunun mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir ve günde iki kez 100 mg ritonavir varlığında yaklaşık %82'ye yükselir. Ritonavirin genel farmakokinetiği

güçlendirici etkisi, oral yolla günde iki kez 100 mg ritonavir ile kombine olarak 600 mg'lık tek bir darunavir dozu verildiğinde sistemik darunavir düzeylerinde yaklaşık 14 kat artış şeklindedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kobisistat veya düşük doz ritonavir varlığında besinlerle birlikte verilmeyen PREZISTA'nın bağıl biyoyararlanımı, besinlerle birlikte verilmesine kıyasla 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 $\pm$ standart sapma) idi ve günde 2 kez 100 mg ritonavir varlığında $131 \pm 49,9$ L (ortalama $\pm$ 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 izo enzim CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir ^{14}C -darunavir çalışmasında 400/100 mg'lık tek bir PREZISTA/ritonavir dozundan sonra plazmadaki radyoaktivitenin büyük bir çoğunluğunun ana etkin maddeye bağlı olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda darunavirin en az 3 oksidatif metaboliti tanımlanmıştır. Bunların tümü darunavirin yabancı tipteki HIV'e karşı etkisinden en az 10 kat daha düşük etki göstermiştir.

Eliminasyon:

400/100 mg'lık bir ^{14}C -darunavir/ritonavir dozundan sonra, uygulanan ^{14}C -darunavir dozunun %79,5'i feçeste ve %13,9'u idrarda yeniden elde edilebilmiştir. Değişime uğramamış darunavir yaklaşık olarak uygulanan dozun feçeste %41,2'sine ve idrarda %7,7'sine karşılık gelmiştir. Darunavirin terminal eliminasyon yarılanma ömrü ritonavir ile kombine edildiğinde yaklaşık 15

saat olarak saptanmıştır.

Darunavirin intravenöz 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 ulaşılabilecek darunavir maruziyetine yol açtığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2).

12 ila < 18 yaşında ve en az 40 kg olan, ART deneyimi olmayan 12 pediyatrik 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 ulaşılabilecek 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 pediyatrik 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

Pediatrik hastalarda kobisistat 150 mg ile birlikte uygulanan darunavir 800 mg'ın farmakokinetiği, GS-US-216-0128 çalışmasında 12 yaş ila 18 yaşın altında ve en az 40 kg olan 7 adolesanda araştırılmıştır. Geometrik ortalama adolesan maruziyeti (EAA_{tau}), GS-US-216-0130 Çalışmasında kobisistat 150 mg ile birlikte darunavir 800 mg uygulanan yetişkinlerde ulaşılan maruziyetlerle karşılaştırıldığında darunavir için benzer olmuş ve kobisistat için %19 artmıştır. Kobisistat için gözlenen fark, klinik olarak ilgili kabul edilmemiştir.

	GS-US-216-0130 Çalışmasındaki Yetişkinler, 24. hafta (Referans)^a Ortalama (%CV) GLSM	GS-US-216-0128 Çalışmasındaki Adolesanlar, 10. gün (Test)^b Ortalama (%CV) GLSM	GLSM Oranı (%90 CI) (Test/Referans)
N	60 ^c	7	
DRV FK Parametre			
EAA _{tau} (s.ng/mL) ^d	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1 (0,79-1,26)
C _{maks} (ng/mL)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/mL) ^d	1.311 (74) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
KOBI FK Parametre			
EAA _{tau} (s.ng/mL) ^d	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8,330	1,19 (0,95-1,48)
C _{maks} (ng/mL)	991 (33,4) 945	1.116 (20) 1,095	1,16 (1-1,35)

C_{tau} (ng/mL) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22 ^e	1,28 (0,51-3,22)
---------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	------------------

a DRV 800 mg + COBI 150 mg alan hastalara ait 24. hafta yoğun PK verileri. a DRV 800 mg + COBI 150 mg alan hastalara ait 10. gün yoğun PK verileri.

c EAA_{tau} ve C_{tau} için N=59

d Doz öncesi (0 saat) konsantrasyon, GS-US-216-0128 Çalışmasındaki EAA_{tau} ve C_{tau} değerlerini hesaplamak amacıyla 24 saatin sonundaki konsantrasyon için vekil olarak kullanılmıştır.

e GS-US-216-0130 ve GS-US-216-0128 Çalışmalarında C_{tau} GLSM için N=57 ve N=5.

Yaşlılar:

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

Cinsiyet:

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

Böbrek yetmezliği:

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 toplam plazma konsantrasyonlarının sağlıklı kişilerinkiyile 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 azdı. 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 ± 17.360	56.89 ± 26.340
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	5.132 ± 1.198	7.310 ± 1.704
EAA_{24sa} , ng. sa /mL	62.289 ± 16.234	61.112 ± 13.790	92.116 ± 29.241
C_{min} , ng/mL	1.248± 542	1.075± 594	1.473 ± 1.141

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

Gebeliğin 2. üç aylık döneminde günde 2 defa 600/100 mg darunavir/ritonavir alan kadınlarda doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında, toplam darunavir C_{maks} , EAA_{12sa} ve C_{min} için ortalama bireyler arası değerler sırasıyla %28, %26 ve %26 daha düşüktü; gebeliğin 3. üç aylık döneminde doğum sonrası dönemle karşılaştırıldığında toplam darunavir C_{maks} , EAA_{12sa} 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_{24sa} 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_{24sa} ve C_{min} değerleri sırasıyla %29, %32 ve %50 daha yüksek bulunmuştur.

Gebelik sırasında günde bir kez darunavir/kobisistat 800/150 mg ile tedavi düşük darunavir maruziyetine yol açar. Gebeliğin ikinci trimesterinde darunavir/kobisistat alan kadınlarda, doğum sonrası değerlere kıyasla toplam darunavir C_{max} , EAA_{24s} ve C_{min} için ortalama birey içi değerler sırasıyla %49, %56 ve %92 oranında daha düşük bulunmuştur; gebeliğin üçüncü trimesterinde ise doğum sonrası değerlere kıyasla toplam darunavir C_{max} , EAA_{24s} ve C_{min} değerleri sırasıyla %37,

%50 ve %89 oranında daha düşük bulunmuştur. Bağlanmamış fraksiyon da önemli ölçüde azalmış olup Cmin düzeylerinde yaklaşık %90 azalmayı da içermiştir. Bu düşük maruziyetlerin ana nedeni, gebeliğe bağlı enzim indüksiyonunun bir sonucu olarak kobisistat maruziyetinde meydana gelen belirgin azalmadır (aşağıya bakınız).

Gebeliğin ikinci trimesterinde, gebeliğin üçüncü trimesterinde ve doğum sonrasında antiretroviral rejimin parçası olarak günde bir kez darunavir/kobisistat 800/150 mg uygulamasından sonra toplam darunavirin farmakokinetik bulguları			
Toplam darunavir farmakokinetiği (ortalama $\pm$ SS)	Gebeliğin ikinci trimesteri (n=7)	Gebeliğin üçüncü trimesteri (n=6)	Doğum sonrası (6-12 hafta) (n=6)
Cmax, ng/mL	4.340 $\pm$ 1.616	4.91 $\pm$ 970	7.918 $\pm$ 2.199
EAA _{24h} , ng.s/mL	47.293 $\pm$ 19.058	47.991 $\pm$ 9.879	99.613 $\pm$ 34.862
Cmin, ng/mL	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1.538 $\pm$ 1.344

Gebelik sırasında kobisistata maruziyet daha düşük olup potansiyel olarak darunavirin suboptimal düzeyde güçlenmesine yol açar. Gebeliğin ikinci trimesterinde, kobisistat C_{maks}, EAA_{24s} ve Cmin değerleri doğum sonrası değerlere kıyasla %50, %63 ve %83 daha düşük bulunmuştur. Gebeliğin üçüncü trimesterinde, kobisistat C_{maks}, EAA_{24s} ve Cmin değerleri doğum sonrası değerlere kıyasla %27, %49 ve %83 daha düşük 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, 1.000 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 fertilite üzerinde bir etki olmamıştır. Aynı doz düzeylerine kadar olan dozlarda tek başına darunavir tedavisinde sıçanlarda ve tavşanlarda, ritonavir ile kombinasyon halinde tedavi edildiğinde de farelerde hiçbir teratojenite görülmemiştir. Maruziyet düzeyleri insanlarda önerilen klinik dozla maruziyetten daha düşük olmuştur.

Sıçanlarda yapılan bir pre- ve post-natal gelişim değerlendirmesinde ritonavir ile birlikte ya da ritonavir olmaksızın darunavir, süttten kesilmeden önce yavrunun vücut ağırlığında geçici bir azalmaya neden olmuştur ve kulaklarda ve gözlerin açılmasında hafif bir gecikme görülmüştür. Darunavirin ritonavir ile kombinasyonu, laktasyonun 15. gününde şaşırma tepkisi veren yavruların sayısında düşüşe 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. Yirmi üç ila yirmi altı günlük yaşa kadar darunavir alan juvenil sıçanlarda, hayvanların bazılarında konvülsiyonlar ile birlikte mortalitede artış gözlenmiştir. Beş ila on bir günlük yaş aralığında mg/kg temelinde benzer dozlardan sonra plazma, karaciğer ve beyindeki maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenenden önemli ölçüde daha fazlaydı. 23. günden sonra, maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur. Juvenil hayvanlarda artan maruziyet kısmen de olsa ilaç metabolize eden enzimlerin olgunlaşmamış olmasına bağlıdır. Yaş olarak 26 günlük juvenil sıçanlarda 1000 mg/kg darunavir (tek doz) ile ve 23 ila 50 günlük olanlarda 500 mg/kg tekrarlanan dozlarda herhangi bir tedavi ile ilişkili mortalite kaydedilmemiştir ve darunavire maruziyet ile toksisite profili erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur.

İnsan kan beyin engelinin ve karaciğer enzimlerinin gelişim hızı açısından belirsizliklerden dolayı PREZISTA ile düşük doz ritonavir 3 yaşı 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 herhangi 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 Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

131/38

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 28.06.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ