

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREZISTA 300 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde :

Her bir film kaplı tablet 325,23 mg darunavir etanolata karşılık gelen 300 mg darunavir içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PREZISTA daha önce antiretroviral tedavi görmüş yetişkin hastalardaki insan immün yetersizlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde, 100 mg ritonavir (PREZISTA/ritonavir) ve diğer antiretroviral ajanlarla kombine kullanımda endikedir.

Bu endikasyon, her biri diğer antiviral ilaçlarla kombine olarak verilen, PREZISTA/ritonavir'in seçilmiş bir proteaz inhibitörü rejimi ile kıyaslandığında anlamlı olarak plazma HIV RNA düzeylerinde daha fazla azalmaya ve CD4+ hücre sayılarında daha fazla artışa neden olduğu, tedavi deneyimli HIV-1 enfekte hastalarda yürütülen 2 kontrollü klinik araştırmalarındaki 24.hafta analizlerine dayandırılmıştır. İlave veriler açık etiketli çalışmalarda bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

PREZISTA/ritonavir'in HIV enfekte pediatrik hastalardaki ile deneyimsiz yetişkin hastalardaki kullanımı üzerindeki klinik çalışmalar sürmektedir.

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji :

#### Yetişkinler:

Önerilen PREZISTA dozajı, günde iki kez 100 mg ritonavir ve yemeklerle birlikte alınmak üzere, günde iki kez 600 mg'dır. Besinlerin türü darunavirin etkisini değiştirmez. Ritonavir (günde iki kez 100 mg) darunavir'in biyoyararlanımını artırıcı olarak kullanılır (*bkz. bölüm 4.5 ve 5.2*). PREZISTA ya da ritonavir dozunda daha fazla bir artış, antiviral aktivitede klinik açıdan önemli herhangi bir artış sağlamaz.

### Uygulama şekli :

PREZISTA, her zaman, biyoyararlanımı artırıcı olarak 100 mg ritonavir ile ve diğer antiretroviral ürünlerle kombine edilerek oral olarak (ağızdan) verilmelidir. Bu nedenle, PREZISTA/ritonavir ile tedaviye başlamadan önce ritonavirin Kısa Ürün Bilgilerine başvurulmalıdır. HIV enfeksiyonunda deneyimli doktorlar tarafından tedaviye başlanmalıdır.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

#### **Böbrek/karaciğer yetmezliği :**

Mevcut karaciğer yetmezliği olan hastalara eşzamanlı olarak uygulandığında PREZISTA/ritonavir kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir; bu nedenle spesifik dozaj önerileri de mevcut değildir. PREZISTA/ritonavir karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (*bkz. bölüm 4.4 ve 5.2*).

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

#### **Pediyatrik popülasyon :**

##### *Çocuklar (12 yaşından küçük) ve adolesanlar (12 ila 17 yaşları arasında):*

PREZISTA/ritonavir'nin bu popülasyonlardaki güvenilirlik ve etkinliği araştırılmaktadır. Şu anda bir doz önermek için yeterli veri mevcut değildir (*bkz. bölüm 5.2*).

### **Geriyatrik popülasyon :**

PREZISTA/ritonavir'in 65 yaş ve üzerindeki hastalardaki kullanımına ilişkin elde edilen bilgiler sınırlı olduğundan, karaciğer fonksiyonlarında azalma ve eşzamanlı hastalık ya da diğer tedavilerin çok daha sık görülme olasılığı nedeniyle yaşlı hastalarda PREZISTA uygulamasında dikkatli davranılmalıdır (*bkz. bölüm 5.2*).

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

Darunavir ve ritonavirin her ikisi de sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) izoformunun inhibitörleridir. PREZISTA/ritonavir klerensi yüksek derecede CYP3A4'e bağlı olan ve plazma konsantrasyonlarındaki artışın ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla bağlantılı olduğu (dar terapötik indeks) tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak uygulanmamalıdır. Bu tıbbi ürünler astemizol, terfenadin, midazolam, triazolam, sisaprid, pimozid ve ergot alkaloidlerini (örneğin ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin ve metilergonovin) kapsamaktadır (*bkz. bölüm 4.5*).

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Hastalara, mevcut antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonunu iyileştirmediği ve HIV geçişini önleme özelliğinin kanıtlanmamış olduğu konusunda bilgi verilmelidir. Uygun önlemlere devam edilmelidir.

Daha önce hiç antiretroviral tedavi uygulanmamış hastalarda ve çocuklarda kullanıma yönelik bir doz önermek için şu anda yeterli veri bulunmamaktadır.

PREZISTA/ritonavir'in 65 yaş ve üzerindeki hastalarda kullanımına ilişkin elde edilen bilgiler sınırlı olduğundan, karaciğer fonksiyonlarında azalma ve eşzamanlı hastalık ya da diğer tedavilerin çok daha sık görülme olasılığı nedeniyle yaşlı hastalarda PREZISTA uygulamasında dikkatli davranılmalıdır (*bkz. bölüm 5.2*).

Tek başına uygulanan 600 mg'lık tek bir PREZISTA dozunun mutlak biyoyararlanımının yaklaşık %37 olduğu ve günde iki kez 100 mg ritonavir varlığında yaklaşık olarak %82'ye çıktığı belirlenmiştir. Günde iki kez ritonavir 100 mg ile kombinasyon halinde 600 mg'lık tek bir PREZISTA dozu oral yoldan verildiğinde, ritonavirin genel biyoyararlanımı arttırıcı etkisinin darunavirin sistemik maruziyetinde (sistemik dolaşıma geçen miktarında) yaklaşık 14 kat artış sağladığı saptanmıştır. Bu

nedenle, PREZISTA, yalnızca biyoyararlanımı arttırıcı olarak 100 mg ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (*bkz. bölüm 5.2*). Ritonavir dozunun arttırılması darunavir konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde etkilemez; dolayısıyla dozun arttırılması önerilmez.

Darunavir bir sulfonamid kısmı içermektedir. PREZISTA, bilinen sulfonamid allerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Klinik geliştirme programı esnasında, eritema multiforme ve Stevens-Johnson Sendromu'nu da içeren ciddi deri döküntüsü rapor edilmiştir. Bazı vakalarda ateş ve transaminazların yükselmesi de bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda (n=924), PREZISTA ile tedavi edilen hastaların %7'sinde döküntü (etken ne olursa olsun, her derecede) oluşmuştur; döküntüye bağlı ilaca devam edememe oranı % 0.3'tür. Döküntüler genellikle, hafif-orta düzeyde, kendisi ile sınırlı makülopapüler cilt döküntüleri şeklinde olmuştur. Ciddi döküntü gelişirse PREZISTA ile tedavi kesilmelidir.

#### **Bir arada başka hastalıkları da olan bireyler:**

Karaciğer hastalığı:

Darunavir ve ritonavirin metabolize edilmesi ve atılması birincil olarak karaciğer yoluyla gerçekleşir ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonlarının artması beklenen bir durumdur. Şu anda eşzamanlı olarak uygulandığında karaciğer yetmezliği olan hastalarda PREZISTA/ritonavir kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir; bu nedenle spesifik dozaj önerileri de mevcut değildir. PREZISTA karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (*bkz. bölüm 4.2 ve 5.2*).

PREZISTA/ritonavir tedavisi uygulanan ve aynı zamanda hepatit B ya da C virüsü ile enfekte olmuş hastalarda görülen advers olay ve klinik biyokimyasal bulgu değişikliklerinin, PREZISTA/ritonavir uygulanan ve aynı zamanda bu tip bir enfeksiyonu olmayan hastalara kıyasla değişmediği gözlenmiştir. Farmakokinetik etkileşimler bu tip bir enfeksiyonu olan hastalar ile enfeksiyonu olmayan hastalarda benzer bulunmuştur. Hepatit virüsü ile enfekte olan hastalar için standart klinik izlemenin yeterli olduğu kabul edilmektedir.

Kronik aktif hepatit dahil, önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, kombine antiretroviral tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon anormalliklerinin sıklığında artış olabilmektedir. Bu tür hastalarda karaciğer

hastalığının kötüleşmesine ilişkin bulgular saptandığında tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin bırakılması düşünülmelidir.

#### Böbrek hastalığı:

Darunavirin renal klerensinin sınırlı olması nedeniyle, böbrek yetmezliği olan hastalarda total vücut klerensinin azalması beklenmemektedir. Darunavir ve ritonavirin her ikisi de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, bunların hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla önemli ölçüde atılması olası değildir (*bkz. bölüm 4.2 ve 5.2*).

#### Hemofili hastaları:

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

#### Hiperglisemi:

PI'lar dahil antiretroviral tedavi uygulanan hastalarda, yeni diabetes mellitus'un, hiperglisemi ya da var olan diabetes mellitus'un ağırlaştığı bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında hipergliseminin ciddi olduğu ve bazı olgularda aynı zamanda ketoasidozla da ilişkili olduğu saptanmıştır. Pek çok hastada, bazılarının diabetes mellitus ya da hiperglisemi gelişimiyle ilişkili ajanlarla tedavi edilmesini gerektiren, şaşırtıcı tıbbi durumlar ortaya çıkmıştır.

#### Yağ dağılımında değişiklik ve metabolik bozukluklar:

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

İmmün reaktivasyon sendromu:

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

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

Darunavir ve ritonavirin her ikisi de CYP3A4 izoformunun inhibitörleridir. PREZISTA ve ritonavirin birincil olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu tip tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir ve bu da terapötik etkiyi ve advers olayları artırabilir (*bkz. bölüm 4.3 ve 4.5*). Bu gibi tıbbi ürünler arasında astemizol, terfenadin, midazolam, triazolam, sisaprid, pimoziid ve ergot alkaloidlerini (örneğin ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin ve metilergonovin) bulunmaktadır.

Rifampisin, CYP450 metabolizmasının güçlü bir indükleyicisidir. PREZISTA/ritonavir, rifampisin ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır; çünkü bu eşzamanlı uygulama darunavirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüşlere neden olabilir. Bu durum, PREZISTA için terapötik etkinin kaybıyla sonuçlanabilir. PREZISTA/ritonavir, St. John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır; çünkü bu eş zamanlı uygulama darunavirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşüşlere neden olabilmektedir. Bu durum, PREZISTA için terapötik etkinin kaybıyla sonuçlanabilir.

Antiretroviral tıbbi ürünler

Nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (N(t)RTI) :

Didanosin:

Didanosinin aç karnına uygulanması önerilmektedir. Bu nedenle didanosin, PREZISTA/ritonavir'den (yemekler sırasında uygulanırlar) 1 saat önce ya da 2 saat sonra uygulanmalıdır.

Tenofovir:

Tenofovir (tenofovir disproksil fumarat günde bir kez 300 mg) ile yapılan bir etkileşim çalışmasının sonuçları, PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 300/100 mg) ile eşzamanlı uygulandığında tenofovirin sistemik maruziyetinin %22 oranında arttığını göstermiştir. Bu bulgu, klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemiştir. Eşzamanlı uygulama sırasında tenofovir ya da darunavirin idrar yoluyla atılımında herhangi bir değişiklik olmamıştır. Tenofovir, darunavir maruziyeti üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu ilaçlar eşzamanlı uygulandığında, PREZISTA, ritonavir ya da tenofovir disoproksil fumarat için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Diğer NRTI'lar:

Primer olarak renal yolla atılan diğer NRTI'ların (zidovudin, zalsitabin, emtrisitabin, stavudin, lamivudin ve abakavir) atılım yollarının farklı olmasına dayanarak, bu tıbbi bileşikler ile PREZISTA/ritonavir arasında herhangi bir ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

Nükleosid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) :

Efavirenz :

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 300/100 mg) ile efavirenz (günde bir kez 600 mg) arasında bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmiştir. Efavirenz varlığında, darunavirin sistemik maruziyetinin %13 oranında azaldığı gözlenmiştir. Efavirenz maruziyeti, PREZISTA/ritonavir ile kombine olarak uygulandığında %21 oranında artmıştır. Bu farklılığın klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemesi nedeniyle, PREZISTA/ritonavir ve efavirenz kombinasyonu doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

Nevirapin :

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve nevirapin (günde iki kez 200 mg) ile yapılan bir etkileşim çalışmasının sonuçları, nevirapin ile eşzamanlı uygulandığında darunavir sistemik maruziyetinin değişmediğini göstermiştir. Nevirapin maruziyeti, PREZISTA/ritonavir ile kombinasyon halinde uygulandığında (daha önceki kontrollere kıyasla) %27 oranında artmıştır. Bu farklılığın klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmemesi nedeniyle, PREZISTA/ritonavir ve nevirapin kombinasyonu doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

Proteaz inhibitörleri (PI) :

Ritonavir :

PREZISTA'nın 600 mg'lık tek bir dozu günde iki kez ritonavir 100 mg ile kombinasyon halinde oral yoldan verildiğinde, ritonavirin genel biyoyararlanımı arttırıcı etkisi, darunavirin sistemik maruziyetinde yaklaşık 14 katlık artış olmuştur. Bu nedenle, PREZISTA yalnızca biyoyararlanımı arttırıcı olarak verilen 100 mg ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (*bkz. bölüm 5.2*).

Lopinavir/ritonavir :

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 300/100 mg) ve lopinavir/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile yapılan bir etkileşim çalışmasının sonuçları, lopinavir/ritonavir varlığında (100 mg'lık ek ritonavir dozu ile birlikte ya da ek ritonavir dozu olmaksızın) darunavir sistemik maruziyetinin %53 oranında azalttığını göstermiştir. Lopinavir maruziyeti, tek başına PREZISTA ile eşzamanlı uygulandığında %19 oranında azalmış ve PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı uygulandığında ise %37 oranında artmıştır. PREZISTA'nın ek düşük doz ritonavir ile birlikte ya da ek ritonavir dozu olmaksızın lopinavir/ritonavir ile kombine olarak kullanılması önerilmemektedir.

Sakinavir :

PREZISTA (günde iki kez 400 mg), sakinavir (günde iki kez 1000 mg) ve ritonavir (günde iki kez 100 mg) arasında yapılan bir etkileşim araştırmasında, darunavir kan düzeyleri sakinavir/ritonavir varlığında %26 oranında azalmıştır; PREZISTA/ritonavir varlığında sakinavir kan düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir. PREZISTA'nın düşük doz ritonavir ile birlikte ya da ritonavir olmaksızın sakinavir ile kombine olarak kullanılması önerilmemektedir.

Atazanavir :

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile atazanavir (günde iki kez 300 mg) arasında yapılan bir etkileşim çalışmasında, eşzamanlı uygulandıklarında darunavir ve atazanavir maruziyetlerinin anlamlı ölçüde değişmediği gösterilmiştir. Atazanavir, PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.

İndinavir :

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile indinavir (günde bir kez 800 mg) arasında yapılan bir etkileşim çalışmasında, indinavir/ritonavir varlığında darunavir sistemik maruziyeti %24 oranında artmıştır; indinavir düzeyleri ise PREZISTA/ritonavir varlığında %23 oranında artış göstermiştir. PREZISTA/ritonavir



ile kombine olarak kullanıldığında, intolerans durumunda, indinavir dozunun günde iki kez 800 mg'den günde iki kez 600 mg'a düşürülmesi önerilir.

Diğer proteaz inhibitörleri :

PREZISTA/ritonavir'in, lopinavir/ritonavir, sakinavir, atazanavir ve indinavir dışındaki diğer PI'lar ile eşzamanlı olarak uygulanması incelenmemiştir. Bu nedenle bu tip bir eşzamanlı uygulama önerilmemektedir.

### **Diğer tıbbi ürünler**

Antiaritmikler (bepiridil, sistemik lidokain, kinidin ve amiodaron) :

Metabolizmaları açısından büyük ölçüde CYP3A4'e bağlı olan ve amiodaron, bepiridil, (sistemik) lidokain ve kinidin gibi terapötik indekleri dar olan tıbbi ürünlerin, PREZISTA/ritonavir ile kombine edildiğinde plazma konsantrasyonları artabilmektedir. Bu durum, bu ilaçların terapötik etkilerinin ve advers olayların süresinin uzamasına ya da artışına yol açabilir. Dikkatli davranılması ve mümkünse antiaritmikler için terapötik ilaç izlemesi önerilmektedir.

Antikoagülanlar :

PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulandığında varfarin konsantrasyonları etkilenebilir. Varfarin PREZISTA/ritonavir ile kombine olarak kullanıldığında uluslararası normalize edilmiş oranın (INR) izlenmesi önerilmektedir.

Antikonvülsanlar (fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) :

Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin CYP450 enzimlerinin indükleyicileridir. PREZISTA/ritonavir bu ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılmalıdır; çünkü böyle bir eşzamanlı uygulama darunavirin plazma konsantrasyonlarında anlamlı düşümlere neden olabilir. Bu durum PREZISTA için terapötik etkinin kaybıyla sonuçlanabilir.

Kalsiyum kanal blokerleri :

PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak kullanıldığında, kalsiyum kanal blokerlerinin sistemik maruziyeti (örneğin felodipin, nifedipin, nikardipin) artabilir. Dikkatli davranılması gereklidir ve dikkatli klinik takip önerilmektedir.

Klaritromisin :

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ve klaritromisin (günde iki kez 500 mg) arasında yapılan bir etkileşim çalışmasında, klaritromisin sistemik maruziyetinde %57 artış olurken, darunavir maruziyetinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Böbrek bozukluğu olan hastalar için klaritromisin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Deksametazon :

Sistemik deksametazon CYP3A4'ü indükler ve böylece darunavir maruziyetini azaltabilir. Bu durum terapötik etkinin kaybıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.

Flutikazon propiyonat :

İnhale flutikazon propiyonat ile PREZISTA/ritonavir'in eşzamanlı olarak kullanılması flutikazon propiyonatin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Özellikle uzun süreli kullanım için alternatifler değerlendirilmelidir.

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri :

Simvastatin ve lovastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri metabolizmaları açısından büyük ölçüde CYP3A4'e bağlıdır, bu nedenle PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulandığında plazma konsantrasyonlarında belirgin bir artışın olması beklenen bir durumdur. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarındaki artış, rabdomiyoliz de dahil olmak üzere miyopatiye neden olabilir. Bu nedenle, PREZISTA/ritonavir'in simvastatin ya da lovastatin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Atorvastatin ile yapılan bir etkileşim çalışmasının sonuçları, PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 300/100) ile kombinasyon halinde atorvastatin (günde bir kez 10 mg) kullanımının, tek başına atorvastatin (günde bir kez 40 mg) ile elde edilene kıyasla yalnızca %15 düşük bir atorvastatin maruziyeti sağladığını göstermektedir. Atorvastatin ile PREZISTA/ritonavir'in birlikte uygulanması istendiğinde, atorvastatin tedavisine günde bir kez 10 mg dozuyla başlanması önerilmektedir. Atorvastatin dozu klinik yanıtı göre basamaklı bir artışla ayarlanabilir.

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) tek bir pravastatin dozunun (40 mg) sistemik maruziyetini yaklaşık %80 oranında arttırmaktadır, ancak bu durum yalnızca bir hasta alt-grubu için geçerlidir. Bu etkileşimin klinik açıdan anlamı henüz bilinmemektedir. Bu etkileşim ve altta yatan mekanizma konusunda daha fazla bilgi elde edilinceye kadar pravastatin ve PREZISTA/ritonavir'in eşzamanlı uygulanması önerilmemektedir.

H<sub>2</sub>-Reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri :

Omeprazol (günde bir kez 20 mg) ya da ranitidin (günde iki kez 150 mg) ve PREZISTA/ritonavir'nin (günde iki kez 400/100 mg) eşzamanlı olarak uygulanması darunavir maruziyetini değiştirmemiştir. Bu sonuçlara göre, PREZISTA/ritonavir,

doz ayarlaması yapılmaksızın H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.

İmmünoşupresanlar (siklosporin, takrolimus, sirolimus) :

Siklosporin, takrolimus ya da sirolimusun sistemik maruziyeti PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulandığında artabilir. PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı uygulandığında immünoşupresif ajan için terapötik ilaç izlemesi önerilmektedir.

Ketokonazol, itrakonazol ve vorikonazol :

Ketokonazol, itrakonazol ve vorikonazol CYP3A4 substratları olmalarının yanı sıra güçlü inhibitörleridir. Ketokonazol, itrakonazol ya da vorikonazol ile PREZISTA/ritonavir'in eşzamanlı sistemik kullanımı darunavirin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Aynı zamanda ketokonazol, itrakonazol ya da vorikonazolün plazma konsantrasyonları da PREZISTA/ritonavir tarafından arttırılabilir. Bu durum ketokonazol (günde iki kez 200 mg) ile PREZISTA/ritonavir'in (günde iki kez 400/100 mg) birlikte uygulandığı bir etkileşim çalışmasında doğrulanmıştır; bu çalışmada ketokonazol ve darunavirin düzeyleri sırasıyla %212 ve %42 oranında artmıştır. Eşzamanlı uygulama gerekli olduğunda ketokonazol ya da itrakonazolün günlük dozu 200 mg'ı aşmamalıdır. Vorikonazol metabolizmasında CYP3A dışındaki diğer enzimlerin de rol oynamasına karşın, PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulandığında vorikonazol maruziyetinde bir artış olması beklenebilir.

Metadon :

Metadon PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı uygulandığında, hastalar opiat yoksunluk sendromu açısından izlenmelidir; çünkü ritonavirinin metadon metabolizmasını indükleyerek metadon plazma konsantrasyonlarında bir düşüşe yol açtığı bilinmektedir. Klinik yanıtı dayanarak metadon dozunun arttırılması düşünülebilir.

Östrojen-bazlı kontraseptifler :

Metabolizmasının ritonavir tarafından indüklenmesi ile etinilestradiol plazma konsantrasyonlarında düşüş olabilir. Östrojen-bazlı kontraseptifler PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı uygulandığında, alternatif ya da ek kontraseptif önlemler kullanılmalıdır.

PDE-5 inhibitörleri :

Bir etkileşim çalışmasında, tek başına 100 mg'lık tek bir sildenafil alımı ile PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile eşzamanlı olarak alınan 25 mg'lık tek bir sildenafil dozu için karşılaştırılabilir bir sistemik sildenafil maruziyeti

gözlenmiştir. PDE-5 inhibitörleri PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı kullanıldığında dikkatli davranılmalıdır. PREZISTA/ritonavir'in sildenafil, vardenafil ya da tadalafil ile birlikte kullanımının endike olması durumunda, sildenafilin tek bir dozda 48 saatte 25 mg'ı, vardenafilin tek bir dozda 72 saatte 2.5 mg'ı ya da tadalafilin tek bir dozda 72 saatte 10 mg'ı aşmaması önerilmektedir.

Rifabutin :

Rifabutin CYP450 enzimlerinin bir indükleyicisi ve substratıdır. Rifabutin ve PREZISTA/ritonavir'in eşzamanlı olarak kullanımında rifabutin maruziyetinde artış ve darunavir düzeylerinde düşüş olması beklenmektedir. Endike olduğunda, PREZISTA/ritonavir ile kombinasyon halinde kullanımda rifabutinün gün aşırı 150 mg dozunda uygulanması önerilmektedir.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) :

Paroksetin (günde bir kez 20 mg) ya da sertralin (günde bir kez 50 mg) ile PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) arasında yapılan bir etkileşim çalışmasında, darunavir düzeyleri sertralin ya da paroksetin varlığında değişiklik göstermemiştir. PREZISTA/ritonavir varlığında sertralin ve paroksetin maruziyeti sırasıyla %49 ve %39 oranında düşmüştür. SSRI'ların PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulanması durumunda önerilen yaklaşım antidepresan yanıtının klinik değerlendirmesine dayanan dikkatli bir SSRI doz titrasyonudur. Buna ek olarak, PREZISTA/ritonavir tedavisine başlayan, stabil dozda sertralin ya da paroksetin uygulanmakta olan hastalar antidepresan yanıtı açısından takip edilmelidir.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Gebelerde darunavire maruziyete ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (*Bkz. bölüm 5.3*).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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**

PREZISTA gebelik döneminde kullanılırken tedbirli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Darunavirin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, darunavirin sütle atıldığını göstermektedir.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde HIV bulaşma potansiyeli ve ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle PREZISTA alan anneler bebeklerini emzirmemeleri konusunda uyarılmalıdır.

### **Üreme yeteneği (fertilite)**

PREZISTA tedavisi ile sıçanlarda üreme yeteneği üzerinde hiçbir etki saptanmamıştır (*bkz. bölüm 5.3*).

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Ritonavir ile kombine olarak uygulanan PREZISTA'nın araç ya da makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin hiçbir çalışma yapılmamıştır.

Bununla birlikte, bazı hastalarda PREZISTA/ritonavir içeren rejimlerle tedavi sırasında baş dönmesi bildirilmiştir. Bu durumun hastanın araç ya da makine kullanma yeteneğini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (*bkz. bölüm 4.8*).

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Güvenlilik değerlendirmesinde Power 1 ve Power 2 Çalışmaları ile Power 3 analizinden (*bkz. bölüm 5.1*) elde edilen tüm güvenlilik verileri temel alınmıştır; bu veriler önerilen PREZISTA/ritonavir dozu olan günde iki kez 600/100 mg ile tedaviye hemen başlayan 458 hasta (*de novo* hastalar) için bildirilmiştir.

*De novo* hastalarda, şiddeti en azından evre 2 olan ve muhtemelen PREZISTA/ritonavir ile ilişkili olarak kabul edilen en yaygın bildirilen ( $\geq 2\%$ ) advers reaksiyonlar diyare (%2.6), kusma (%2.2) ve hipertrigliseridemi (%2.0) olmuştur.

Bu hastaların %40'ı ilaçla ilişkili en az bir advers olay yaşamıştır.

PREZISTA/ritonavir'in günde iki kez 600/100 mg tedavisi sırasında bildirilen advers etkilerin çoğunluğunun şiddeti evre 1 ila 2 olmuştur. En sık bildirilen evre 3 ya da 4 etkileri ise kan amilazında artış (%3.3) ve gama glutamil transferaz (GGT)'da artış (%2.2) olduğu belirlenmiştir. Diğer tüm evre 3 ya da 4 advers olaylar hastaların %2'den düşük bir bölümünde bildirilmiştir.

Hastaların %4'ü advers etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

*De novo* hastalarda en yaygın bildirilen klinik advers reaksiyonlar aşağıda özetlenmiştir. Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığına göre sıralanmıştır. Sıklıklar, çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ve yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ve  $< 1/100$ ) şeklinde tanımlanmıştır. Sıklık, en azından orta dereceli olan (evre 2 ya da daha yüksek) ve araştırmacılar tarafından PREZISTA/ritonavir'e bağlı olabileceği (en azından olası nedensel ilişki) bildirilen advers reaksiyonlar kullanılarak hesaplanmıştır.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın olmayan:

Follikülit

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın:

Hipertrigliseridemi

Yaygın olmayan:

Anoreksi, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, diabetes mellitus, iştahta azalma, obezite, yağ dağılımında değişiklik, hiponatremi, polidipsi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Konfüzyonel durum, dezoryantasyon, irritabilite, duygudurum değişikliği, kabuslar, anksiyete

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:

Baş ağrısı

Yaygın olmayan:

Periferik nöropati, hipoestezi, bellek bozukluğu, parestezi, uyuklama, transient iskemik atak

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Miyokard infarktüsü, taşikardi

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Hipertansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Dispne, öksürük, hıçkırık

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Flatulans, abdominal distansiyon, ağız kuruluğu, dispepsi

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Lipoatrofi, gece terlemeleri, allerjik dermatit, ekzema, toksik deri erupsiyonu, alopesi, dermatitis medika mendoza, hiperhidrozis, deri inflamasyonu, makülopapüler döküntü.

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Artralji, ekstremitte ağrısı, miyalji, osteopeni, osteoporoz

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Akut böbrek yetersizliği, böbrek yetersizliği, nefrolitiazis, poliüri

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan:

Jinekomasti

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan:

Asteni, pireksi, yorgunluk, rigor, hipertermi, periferik ödem

\* Sistem Organ Sınıfları'nda bildirilen "Araştırmalar" ve "Kan ve lenf sistemi hastalıkları"na ilişkin advers reaksiyonlar laboratuvar test sonuçları başlığı altında ele alınmıştır.

### Laboratuvar test sonuçları

*De novo* hastalarda gözlenen ve hastaların %2'sine eşit veya daha fazlasında bildirilen, tedavi ile oluşan klinik laboratuvar anormallikleri (Evre 3 ya da 4), trigliseridlerde (%8.6), pankreatik amilazda (%6.6), total kolesterolde (%4.9), gama glutamiltransferazda (GGT) (%3.8), parsiyel tromboplastin zamanında (PTT) (%3.6), pankreatik lipazda (%3.5), alanin aminotransferazda (ALT) (%2.4), aspartat aminotransferazda (AST) (%2.2) artış ve lökosit sayısında (%6.4), nötrofillerde (%4.7), total mutlak nötrofil sayısında (%4.2), lenfositlerde (%3.8) azalmadır. Diğer tüm anormal laboratuvar bulgularındaki değişiklikler hastaların %2'sinden daha az bir bölümünde gözlenmiştir.

PREZISTA/ritonavir ile devam eden klinik çalışmalarda eritema multiforme ve Stevens-Johnson Sendromu'nu da içeren ciddi deri döküntüsü olguları rapor edilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavisi, periferik ve fasiyal subkutanöz yağ kaybı, intra-abdominal ve viseral yağ artışı, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi (buffalo kamburu) dahil olmak üzere HIV hastalarında vücut yağı dağılımının değişmesi (lipodistrofi) ile bağlantılı bulunmuştur.



Kombine antiretroviral tedavi aynı zamanda hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anomalilerle de bağlantılı bulunmuştur.

Proteaz inhibitörlerinin kullanımıyla, özellikle NRTI'larla kombinasyon halinde kullanımda kreatin fosfokinaz (CPK) artışı, miyalji, miyosit ve seyrek olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir.

Kombine antiretroviral tedavinin başlatılması sırasında ciddi immün yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda asemptomatik inflamatuvar reaksiyon ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

Tedavi :

PREZISTA'nın doz aşımı için spesifik bir antidotu yoktur. PREZISTA ile doz aşımı tedavisi hayati belirtilerin izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içerir. Eğer endike ise emilmemiş etkin maddenin eliminasyonu kusturma veya gastrik lavaj ile sağlanabilir. Absorbe olmamış etkin maddenin uzaklaştırılmasında yardımcı olarak aktif kömür uygulaması da kullanılabilir. Darunavir proteinlere yüksek oranda bağlı olduğundan, etkin maddenin anlamlı miktarlarda uzaklaştırılmasında diyalizin bir yararı yoktur.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviral

ATC kodu: J05A-E010

Etki mekanizması

Darunavir, bir HIV-1 proteaz inhibitörüdür. Darunavir, virüsle enfekte hücrelerde HIV kodlu Gag-Pol poliproteinlerinin bölünmesini seçici olarak inhibe eder; böylece gelişmiş enfeksiyöz virüs partiküllerinin oluşumunu önler.

Darunavir HIV-1 proteaza  $4.5 \times 10^{-12}$  M'lık bir  $K_D$  ile sıkı bir şekilde bağlanır. Darunavir proteaz inhibitörlerinin dirençle ilişkili mutasyon etkilerine karşı esneklik gösterir.

Darunavir, denenen 13 insan hücrel proteazından hiç birinin inhibitörü değildir.

İn vitro antiviral etki :

Darunavir akut olarak enfekte T-hücre dizilerinde, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde ve insan monositleri/makrofajlarında HIV-1'in laboratuvar suşları ile klinik izolatlarına karşı ve HIV-2'nin laboratuvar suşlarına karşı ortanca  $EC_{50}$  değerleri 1.2-8.5 nM (0.7-5.0 ng/ml) arasında değişmek üzere etki gösterir. Darunavir geniş bir HIV-1 grup M (A, B, C, D, E, F, G) ve Grup O birincil izolat paneline karşı *in vitro* olarak  $EC_{50}$  değerleri < 0.1 ila 4.3 nM arasında değişmek üzere antiviral etki gösterir. Bu  $EC_{50}$  değerleri 87  $\mu$ M ile > 100  $\mu$ M değerindeki hücrel toksisite konsantrasyonu aralığının %50'sinin oldukça altındadır.

Darunavirin  $EC_{50}$  değeri insan serumu varlığında 5.4'lük bir ortanca faktörü ile artar. Darunavir proteaz inhibitörleri olan ritonavir, nelfinavir veya amprenavir ile kombinasyon halinde araştırıldığında sinerjistik antiviral etki, proteaz inhibitörleri olan indinavir, sakonavir, lopinavir, atazanavir veya tipranavir; N(t)RTI'ler olan zidovudin, lamivudin, zalsitabin, didanozin, stavudin, abasavir, emtrisitabin veya tenofavir; NNRTI'ler olan nevirapin, delavirdin veya efavirenz ve füzyon inhibitörü olan enfuvirtid ile kombinasyon halinde araştırıldığında ise aditif antiviral etki göstermiştir. Darunavir ile bu antiretrovirallerden herhangi biri arasında bir antagonizma gözlenmemiştir.

İn vitro direnç :

Doğal tipteki HIV-1'den PREZISTA'ya dirençli virüsün *in vitro* seleksiyonu uzun sürmüştür (2 yıla kadar). Seleksiyonu yapılan virüsler 220 nM üzerindeki darunavir konsantrasyonları varlığında üreyememiştir. Bu koşullar altında seleksiyonu yapılan ve darunavire karşı duyarlılıkta azalma gösteren (sınır: 6-21 kat) virüsler proteaz geninde 3 ila 6 aminoasit substitüsyonu barındırmıştır. Bu virüslerde darunavire karşı duyarlılıktaki azalmayı belirleyici etkenlerin tanımlanmasına yönelik incelemeler devam etmektedir.

Çoğul PI direnci ile ilişkili mutasyon barındıran 9 HIV-1 suşundan PREZISTA'ya dirençli HIV-1'in (aralık:  $EC_{50}$  değerlerinde 53-641 kat değişiklik) *in vitro*

seleksiyonu, proteazda toplam 22 mutasyonun ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır; bunlardan L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V ve I84V, PREZISTA'ya dirençli 9 izolatin %50'sinden fazlasında saptanmıştır. PREZISTA'ya dirençli bir virüse (kat çarpanı değışikliği [FC] > 10) dönüştürmek için, bu darunavir *in vitro* seçilmiş mutasyonlardan en azından 8'inin ki bunlardan en az ikisi seçimden önce proteazda zaten vardı, HIV-1 proteazda bulunması gerekmiştir.

Amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir ve/veya tipranavire dirençli 1113 klinik izolatta ve Power 1 ve Power 2 çalışmaları ile Power 3 analizine katılan hastalardan alınan 886 başlangıç izolatında yalnızca > 10 PI'ya dirençle ilişkili mutasyonların alt grupları PREZISTA için 10'dan büyük bir ortalama FC göstermiştir.

İn vitro çapraz direnç :

Proteaz inhibitörleri arasında çapraz direnç gözlenmiştir. PREZISTA, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir ve/veya tipranavir dirençli 3309 klinik izolatin %90'ına karşı duyarlılığının < 10 kat azalması, PI'ların çoğuna karşı dirençli olan virüslerin PREZISTA'ya duyarlı kaldığını göstermektedir. PI'ya dirençli virüslerden seçilen PREZISTA'ya dirençli 9 virüsün 7'sinin tipranavir için fenotipik verileri vardır. Bunların altısı tipranavir için EC<sub>50</sub> değerlerinde < 3 kat değışiklik göstermiştir; bu da bu 2 proteaz inhibitörü arasında sınırlı bir çapraz direnç olduğunu göstermektedir.

PREZISTA ile nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri, nükleosid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri ya da füzyon inhibitörü arasında çapraz direnç olası değildir; çünkü bu inhibitörlerin viral hedefleri farklıdır.

### **Klinik etkinlik ve güvenlilik**

PREZISTA/ritonavir'in etkinliğe ilişkin kanıtlar antiretroviral tedavi deneyimi olan HIV ile enfekte yetişkin hastalarla gerçekleştirilen ve sürmekte olan 2 randomize, kontrollü çalışmanın (Power 1 ve Power 2) 24 haftalık verilerinin analizlerine dayanmaktadır. Bu etkinlik sonuçları açık etiketli TMC114-C215 ve TMC114-C208 (Power 3 analizi) çalışmalarının 24 haftalık toplu verilerinin analiziyle doğrulanmıştır. Power 1 ve Power 2, 2 kısımdan oluşan randomize, kontrollü Faz 2b çalışmalarıdır: başlangıçta kısmen kör, doz saptama kısmı ve tüm hastalarda randomize bir biçimde

önerilen doz olan günde iki kez 600/100 mg PREZISTA/ritonavir'in uygulandığı ikinci uzun dönemli kısım.

Bu çalışmalar için HIV-1 ile enfekte hastalar, plazmalarında HIV-1 RNA > 1000 kopya/ml bulunan; daha önce PI(leri), NNRTI(leri) ve NRTI(leri) ile tedavi edilmiş olanlar; taramada en az 1 primer PI mutasyonu saptanmış ve tarama sırasında en az 8 hafta süreyle stabil bir PI içeren rejimi uygulayanlar arasından seçilmiştir. Randomizasyon PI mutasyonlarının sayısına, taramadaki viral yüke ve enfuvirtid kullanımına göre katmanlandırılmıştır.

Bu analiz, 24 haftalık tedaviyi tamamlamış ya da daha önce tedaviyi bırakmış olmak üzere Power 1'de 318 hastayı ve Power 2'de 319 hastayı kapsamaktadır.

Demografik özellikler ve başlangıç özellikleri PREZISTA/ritonavir grubuyla karşılaştırma ilacı uygulanan grup arasında dengelenmiştir. Her iki araştırma kombine edildiğinde PREZISTA/ritonavir günde iki kez 600/100 mg kullanan 131 hastada ortalama yaş 43.0 (aralık 27-73) olarak saptanmıştır; hastaların %89'unun erkek, %81'inin beyaz ırktan, %10'unun siyah ırktan ve %7'sinin İspanyol kökenli olduğu görülmüştür. Ortanca başlangıç plazma HIV-1 RNA 4.52 log<sub>10</sub> kopya/ml (sınır 2.99-6.44 log<sub>10</sub> kopya/ml) ve ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı 153 x 10<sup>6</sup> hücre/l (aralık 3-776 x 10<sup>6</sup> hücre/l) olarak bulunmuştur. Ortanca darunavir FC'si 4.3 idi. Günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg grubunda hastalarda daha önce ortalama 4 PI, 5 NRTI ve 1 NNRTI uygulanmış, buna karşılık karşılaştırma ilacı grubunda 4 PI, 6 NRTI ve 1 NNRTI uygulanmıştır. PREZISTA/ritonavir grubundaki hastaların %19'unda daha önce bir füzyon inhibitörü kullanılmış, buna karşılık karşılaştırma ilacı grubunda bu oran %16 olmuştur.

Plazma HIV-1 RNA viral yükünde esas alınana göre en az 1.0 log<sub>10</sub> bir azalma şeklinde tanımlanan virolojik yanıt, 24. haftada PREZISTA/ritonavir artı bir optimize arkaplan rejimi (OBR) kullanılan hastalara karşı araştırmacının seçtiği PI'lerinden oluşan bir rejim artı bir OBR kullanılan kontrol grubunda değerlendirilmiştir. OBR, enfuvirtid (ENF) ile birlikte ya da ENF olmaksızın en az 2 NRTI'dan oluşmuştur. Direnç testine ve önceki tıbbi öyküye dayanarak kontrol grubundaki seçilen PI'lar aşağıdakileri içermektedir: %36'sında lopinavir/ritonavir, %35'inde (fos)amprenavir, %35'inde sakonavir ve %17'sinde atazanavir. Kontrol hastalarının %23'ünde çift etkili PI'lar kullanılmıştır. Tüm hastaların yaklaşık %47'sinde enfuvirtid kullanılmıştır ve kullanımın %35'i daha önce hiç ENF kullanılmamış hastalarda gerçekleştirilmiştir.

Power 3: PREZISTA/ritonavir günde iki kez 600/100 mg'm etkinliğine ilişkin ek veriler randomize olmayan TMC114-C215 ve TMC114-C208 çalışmalarına katılan tedavi deneyimli hastalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalardan gelen 24 hafta süreli Power 3 etkinlik analizine dahil edilmiş olan 246 hasta, önerilen, günde iki kez 600/100 mg dozda PREZISTA/ritonavir ile tedaviye başlamıştır. OBR, enfuvirtid ile birlikte ya da enfuvirtid olmaksızın uygulanan en az iki NRTI'dan oluşmuştur. Dahil edilme kriterleri Power 1 ve Power 2 ile aynı ve başlangıç özellikleri Power 1 ve Power 2 ile karşılaştırılabilir şekilde olmuştur. Ortanca plazma HIV-1 RNA 4.60 log<sub>10</sub> kopya/ml (sınır 1.69-6.43 log<sub>10</sub> kopya/ml) ve Ortanca CD4+ hücre sayısı 115 x 10<sup>6</sup> hücre/l (sınır 0-831 x 10<sup>6</sup> hücre/l) olarak saptanmıştır. Ortanca darunavir FC 3.2 idi. Hastalarda daha önce 5 PI, 6 NRTI ve 1 NNRTI uygulanmış, %30'unda da daha önce enfuvirtid kullanılmıştır. Başlangıç özellikleri TMC114-C215 ve TMC114-C208'e dahil edilen toplam 327 hastaya dayandırılmıştır; buna karşın etkinlik verileri Power 3 analizinde 24 haftalık tedaviyi tamamlamış ya da 24 haftalık bitiş süresinden daha önce tedaviyi bırakmış olan 246 hastanın var olan geçici verilerine dayandırılmıştır.

Aşağıdaki tablo, birleştirilmiş Power 1 ve Power 2 çalışmaları ile 24 haftalık Power 3 analizinden elde edilen önerilen günde iki kez 600/100 mg PREZISTA/ritonavir dozunun kullanıldığı 24 haftalık analizlerin etkinlik verilerini göstermektedir.

Sonuçlar	Power 1 ve Power 2 birleştirilmiş veriler			Power 3
	PREZISTA /ritonavir günde iki kez 600/100 mg N = 131	Kontrol N = 124	Tedavi farkı	PREZISTA /ritonavir günde iki kez 600/100 mg N = 246
Başlangıca göre HIV-1 RNA Log değişikliği (log <sub>10</sub> kopya/ml) <sup>1)</sup>	-1.89	-0.48	LSM <sup>2)</sup> -1.41	-1.65
Başlangıca göre CD4+ hücre sayısı değişikliği (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>3)</sup>	92	17	LSM <sup>2)</sup> 75	80
HIV RNA ≥ 1 log <sub>10</sub> başlangıcın altında <sup>4)</sup>	92 (%70)	26 (%21)	İhtimal Oranı <sup>5)</sup> 13.2	160 (%65)
HIV RNA < 400 kopya/ml <sup>4)</sup>	82 (%63)	23 (%19)	İhtimal Oranı <sup>5)</sup> 12.3	141 (%57)
HIV RNA < 50 kopya/ml <sup>4)</sup>	59 (%45)	15 (%12)	İhtimal Oranı <sup>5)</sup> 10.8	98 (%40)

<sup>1)</sup> Tamamlayamayan başarısızlık impütasyonudur: tedaviyi zamanından önce bırakan hastalara 0'a eşit bir değişiklik değeri verilmiştir.

<sup>2)</sup> Tedavi farklılıkları, katmanlandırma faktörlerini içeren bir ANOVA modelindeki en küçük kare ortalamalarına dayandırılmıştır. P-değerleri < 0.001.

<sup>3)</sup> İleriye Taşınan Son Gözlem (LOCP) impütasyonu

<sup>4)</sup> TLOVR algoritmasına göre impütasyonlar

<sup>5)</sup> İhtimal oranları katmanlandırma faktörlerini içeren lojistik regresyon modellerinden türetilmiştir. Yanıt oranları ve tedavi gruplarındaki değişiklikler gözlenen verilerdir. P-değerleri < 0.001.

Birleştirilmiş Power 1 ve Power 2 analizinde PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) grubundaki hastalarda log<sub>10</sub> viral yükte karşılaştırılan gruba kıyasla başlangıca göre üstün düşüşler sağlanmıştır. Yirmi dördüncü haftada PREZISTA/ritonavir grubundaki hastaların %70'inde sonuçta viral yükte en az 1.0 log<sub>10</sub> azalma olmuştur; buna karşın bu azalma karşılaştırma ilacı grubunda hastaların %21'inde oluşmuştur. HIV-1 RNA < 50 kopya/ml olan hasta oranı PREZISTA/ritonavir grubunda %45 olmuş, buna kıyasla karşılaştırma ilacı grubunda %12 olarak belirlenmiştir.

Yirmi dört haftalık Power 3 etkinlik analizi, Power 1 ve Power 2 çalışmalarında viral yükte gözlenen azalmayı ve CD4+ artışını doğrulamıştır. Yirmi dört haftalık analize dahil edilen 246 hastanın %65'inde plazma viral yükünde başlangıca göre en az 1.0 log<sub>10</sub> bir azalma şeklinde tanımlanan virolojik yanıt elde edilmiş ve hastaların %40'ında 50 HIV RNA kopya/ml'den daha düşük bir düzeye erişilmiştir.

Buna ek olarak, Power 1 ve Power 2'nin birleştirilmiş analizinde tedavi deneyimli hastalarda 48 haftaya kadar varan PREZISTA/ritonavir günde iki kez 600/100 mg ile elde edilen destekleyici uzun süreli etkinlik verileri de bulunmaktadır. Kırk sekiz haftalık analiz, 48. haftaya erişen ya da tedaviyi daha önce bırakan hastalarda yanıtların devam ettiğini düşündürmektedir; aynı oranda hastada 24. ve 48. haftada saptama yapılamamıştır (< 50 HIV RNA kopya/ml) (sırasıyla %45 ve %45).

Tedavi deneyimli hastalarda PREZISTA /ritonavir'in antiviral etkisi :

Power 1 ve 2 Faz 2 çalışmalarında ve Power 3 analizinde, 458 yüksek oranda tedavi deneyimli hastaya başlangıç rejimi olarak seçilen günde iki kez 600/100 mg dozda PREZISTA /ritonavir verilmiştir.

PREZISTA/ritonavir tedavisi sırasında viral direncin in vivo seleksiyonu :

Power 1 ve Power 2 Faz 2 çalışmalarında ve Power 3 analizinde PREZISTA/ritonavir kullanmış veya rebound olarak (50 hastanın verileri mevcuttur) ya da hiçbir zaman suprese olmama (70 hastanın verileri mevcuttur) nedeniyle virolojik başarısızlık yaşamış yüksek oranda tedavi deneyimli hastalardan elde edilen çoğul proteaz inhibitörü dirençli HIV-1 izolatlarında, darunavire karşı duyarlılıkta bir azalmayla ilişkili aminoasit substitüsyonları gelişmiştir. Günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg kullanımında, PREZISTA/ritonavir virolojik başarısızlık izolatlarının %20'sinden fazlasında gelişen aminoasit substitüsyonları V32I ve I54L olmuştur.

PREZISTA/ritonavir virolojik başarısızlık izolatlarının %10-20'sinde gelişen diğer substitüsyonlar L33F, I47V ve L89V olmuştur.

Diğer proteaz inhibitörleriyle in vivo çapraz direnç :

Şu anda, PREZISTA/ritonavir ile tedavi sırasında seleksiyonu yapılan virüslerin çapraz direncine ilişkin az miktarda bilgi bulunmaktadır. Günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg grubunda rebound nedeniyle virolojik başarısızlık yaşanan hastalardan izole edilen virüslerde başlangıca kıyasla sonlanım noktasında 8.14 değerinde bir ortalama PREZISTA FC artışı saptanmıştır. Aynı hasta grubunda tipranavir için başlangıca kıyasla sonlanım noktasında bir FC artışı (ortalama artış 0.82) saptanmamıştır; bu da, iki PI arasında sınırlı bir çapraz direnç olduğunu düşündürmektedir. Başlangıçta tipranavire dirençli (FC > 3) olan hastalarda 24. haftada viral yükte -1.38 log<sub>10</sub>'luk bir ortalama değişiklik görülmüştür. Diğer PI'lar için FC artışı araştırılamamıştır; çünkü başlangıç izolatlarının bu PI'lara karşı zaten dirençli olduğu saptanmıştır. Başlangıçta duyarlı olmayan PI kullanılan (dolayısıyla tipranavir hariç) hastalarda 24. haftada viral yükte -1.57 log<sub>10</sub>'luk bir ortalama değişiklik görülmüştür.

Esas alınan (baseline) genotip ya da fenotip ve virolojik sonuçları :

Analizler, virolojik yanıt üzerinde başlangıçtaki spesifik proteaz inhibitör direnç ilişkili mutasyonlarının etkisini değerlendirmek için yürütülmüştür. Başlangıçta, V32I, I47V veya I54L veya M mutasyonlarının varlığı, darunavire azalmış virolojik yanıt ve Power 1 ve Power 2 çalışmalarında darunavire azalmış duyarlılıkla ilintilendirilmiştir.

Ek olarak, başlangıçta,  $\geq 7$  PI direnç ilişkili mutasyonları (30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 73, 82, 84, 88 veya 90 pozisyonlarında herhangi bir değişiklik) olan hastalarda azalmış bir virolojik yanıt gözlenmiştir. Bununla birlikte, tüm alt gruplarda yanıt oranı (başlangıçtaki mutasyonların tip ve numaralarına göre), darunavir/ritonavir gruplarında, kontrol grubunun yanıt oranına göre daha yüksek bulunmuştur. Power 1 ve Power 2 çalışmalarının ve Power 3 analizinin destekleyici bir analizinde, başlangıçta V11I, V32I, L33F, I47F, I50V, I54L veya M, G73S, L76V, I84V veya L89V mutasyonlarından üç veya daha fazlasının varlığı PREZISTA/ritonavir'e azalmış virolojik yanıtla ilişkili bulunmuştur.



Esas alınan genotipe\* göre günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg'a yanıt: Power 1, Power 2 ve Power 3 çalışmalarının analizine göre.

<b>Başlangıçtaki Mutasyon Sayısı*</b>	<b>24.haftada log<sub>10</sub> viral yükte değişiklik</b>	<b>24.haftada &gt;1 log<sub>10</sub> azalması olan hastaların oranı</b>	<b>24.haftada &lt;50 kopya/ml olan hastaların oranı</b>
0 – 2	-2.1	%78 213/274	%50 138/274
3	-1.12	%45 26/58	%22 13/58

PREZISTA/ritonavir'e azalmış virolojik yanıtla ilişkili mutasyonlar (V11I, V32I, L33F, I47F, I50V, I54L veya M, G73S, L76V, I84V veya L89V) listesinden mutasyonların sayıları.

Özel mutasyonların ya da mutasyon modellerinin anlamına ilişkin bir karara varabilmek için değişikliklerin ek verilerle desteklenmesi gerekmektedir.

Esas alınan darunavir fenotipi (referansa bağlı olarak duyarlılıktaki değişme), virolojik sonucu önceden bildiren bir faktör olarak gösterilmiştir.

Esas alınan darunavir fenotipine göre değerlendirilmiş yanıt oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Esas alınan bu fenotip grupları Power 1 ve Power 2 çalışmalarında ve Power 3 analizindeki seçilmiş hasta populasyonlarına dayanmakta ve kesin klinik duyarlılık kırılma noktasını ifade ettiği düşünülmemektedir. Veriler klinisyenlere, PI deneyimi olan hastalarda darunavir tedavi öncesi duyarlılığa dayanan virolojik başarı ihtimali üzerine bilgi vermek için verilmiştir.

Esas alınan fenotipe göre günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg'a yanıt: Power 1, Power 2 ve Power 3 çalışmalarının analizine göre.

<b>Esas Alınan Darunavir Fenotipi (n=349)</b>	<b>24.haftada &gt;1 log<sub>10</sub> azalması olan hastaların oranı</b>	<b>24.haftada &lt;50 kopya/ml olan hastaların oranı</b>
<10	%82 201/244	%53 129/244
10 – 40	%44 27/62	%26 16/62
> 40	%40 17/43	%14 6/43

Bir antiretroviral rejimin başarısız olduğu hastalarda yeni bir rejime karar verilirken, tedavi öyküsü ve mevcut olması durumunda direnç testi sonuçları dikkatle gözden geçirilmelidir.

## **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 (AAG) konsantrasyonlarının yüksek olmasıyla açıklanabilir; bu da, daha fazla darunavirin plazma AAG'sine bağlanmasıyla ve dolayısıyla daha yüksek plazma konsantrasyonlarının elde edilmesiyle sonuçlanmaktadır.

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

### **Emilim:**

Darunavir oral uygulamayı takiben hızla emilir. Düşük dozda ritonavir varlığında maksimum plazma darunavir konsantrasyonuna genellikle 2.5-4.0 saat içinde erişilir. Tek başına kullanılan 600 mg'lık tek bir PREZISTA dozunun mutlak oral

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

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

#### Dağılım :

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

#### Biyotransformasyon:

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

#### Eliminasyon:

400/100 mg'lık bir <sup>14</sup>C-darunavir/ritonavir dozundan sonra, uygulanan <sup>14</sup>C-darunavir dozunun %79.5'i feçeste ve %13.9'u idrarda yeniden elde edilebilmiştir. Değişime uğramamış darunavir yaklaşık olarak uygulanan dozun feçeste %41.2'sine ve idrarda %7.7'sine karşılık gelmiştir. Darunavirin terminal eliminasyon yarılanma ömrü ritonavir ile kombine edildiğinde yaklaşık 15 saat olarak saptanmıştır.

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

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değil.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Çocuklar :

Çocuklarda ritonavir ile kombinasyon halindeki PREZISTA'nın farmakokinetiği araştırılmamıştır. Şu anda bir doz önermek için yeterli veri bulunmamaktadır.

#### Yaşlılar :

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

#### Cinsiyet:

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

#### Böbrek yetmezliği :

<sup>14</sup>C-darunavir/ritonavir ile yapılan bir kütle ölçüm 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. PREZISTA karaciğer bozukluğu olan hastalarda henüz araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Hayvan toksikoloji araştırmaları tek başına darunavir ile farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde; ritonavir ile kombinasyon halinde ise sıçanlarda ve köpeklerde gerçekleştirilmiştir.

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan kronik toksikoloji araştırmalarında darunavir ile tedavinin ancak sınırlı etkileri olmuştur. Sıçanda önemli hedef organlar olarak

hematopoetik sistem, kan koagülasyon sistemi, karaciğer ve tiroid tanımlanmıştır; bunlar 100 mg/kg/gün ve üzerindeki dozlarda ve klinik düzeylerin altındaki uygulamalarda gözlenmiştir. Kırmızı kan hücresiyle bağlantılı parametrelerde, aktive PTT'de artışlarla birlikte değişken, ancak sınırlı bir azalma gözlenmiştir. Gözlenen karaciğer ve tiroid değişikliklerinin sıçanda bir advers etkiden çok enzim indüksiyonuna karşı bir uyum yanıtını yansıttığı düşünülmüştür. Sıçanlarda ritonavir ile kombinasyon toksisitesi araştırmalarında ek hedef toksisite organları bildirilmemiştir. Köpekte 120 mg/kg/gün'e kadar varan dozlarda ve önerilen dozda klinik maruziyete eşdeğer maruziyet düzeylerinde önemli toksisite bulguları ya da önemli hedef organlar tanımlanmamıştır.

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir araştırmada, 1000 mg/kg/gün'e kadar varan dozlarda PREZISTA tedavisiyle ve insanlarda klinik olarak önerilen dozun altındaki maruziyet düzeyleriyle (AUC - 0.5 katı) çifteleşme ya da fertilité üzerinde bir etki olmamıştır. Aynı doz düzeylerine kadar olan dozlarda tek başına darunavir tedavisinde sıçanlarda ve tavşanlarda, ritonavir ile kombinasyon halinde tedavi edildiğinde de farelerde 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, laktasyon sırasında yavrunun vücut ağırlığında geçici bir azalmaya neden olmuştur. Bu süt aracılığıyla ilaç maruziyetine bağlanmıştır. Memeden kesmeden sonraki fonksiyonlar, tek başına ya da ritonavir ile kombinasyon halindeki darunavirden etkilenmemiştir.

Kemirgenlerdeki uzun süreli darunavir karsinogenesis araştırmaları tamamlanmamıştır. Bununla birlikte, darunavirin insan lenfositindeki, metabolik aktivasyon sistemi varlığında ve yokluğunda test edilen *in vitro* Ames revers mutasyon assay'inde ve *in vitro* kromozomal aberasyon assay'inde test sonuçları negatif bulunmuştur. Darunavir farelerde *in vivo* mikronukleus testinde kromozom hasarı oluşturmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Mikrokristalize selüloz

Koloidal anhidroz silika

Krospovidon

Magnezyum stearat

Poli (vinil alkol) – kısmen hidrolize

Makrogol 3350

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Sunset Yellow FCF (E110)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

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

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.,  
Kavacık Mah. Ertürk Sk.Keçeli Plaza No:13 Kavacık-Beykoz/İstanbul

Tel: 0.216. 538 20 00

Faks: 0.216. 538 24 99

**8. RUHSAT NUMARASI**

124/97

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

İlk ruhsat tarihi : 24.06.2008

Ruhsat yenileme tarihi :

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**