KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREZISTA 600 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

Pozoloji

Yetişkinler:

Proteaz inhibitörü kullanmamış hastalar:

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

Proteaz inhibitörü kullanmış hastalar:

Önerilen PREZISTA dozajı, günde iki kez 100 mg ritonavir ve yemeklerle birlikte alınmak üzere, günde iki kez 600 mg'dır. Besinlerin türü darunavirin etkisini değiştirmez. Ritonavir

(günde iki kez 100 mg) darunavir'in biyoyararlanımını arttırıcı olarak kullanılır (*bkz. bölüm 4.5 ve 5.2*).

Uygulama şekli :

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler :

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi 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 ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (*bkz. bölüm 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, daha önce tedavi almış 6 yaş ve üstü pediyatrik hastalardaki insan immün yetersizlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisinde, düşük doz ritonavir (PREZISTA/ritonavir) ve diğer antiretroviral ajanlarla kombine kullanımda endikedir.

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 3A (CYP3A) izoformunun inhibitörleridir. PREZISTA/ritonavir, klerensi yüksek derecede CYP3A'ya 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 tamamen iyileştirmediği ve HIV geçişini önleme özelliğinin kanıtlanmamış olduğu konusunda bilgi verilmelidir. Uygun önlemlere devam edilmelidir.

Antiretroviral tedavi uygulanmış 3 ila 6 yaş arası çocuklarda ve hiç antiretroviral tedavi uygulanmamış pediyatrik hastalarda PREZISTA/ritonavir'nin güvenlik ve etkinliği belirlenmemiştir.

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

Tek başına uygulanan 600 mg'lık tek bir PREZISTA dozunun mutlak oral 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 artırıcı olarak düşük doz ritonavir ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır (*bkz. bölüm 5.2*). Ritonavir dozunun arttırılması darunavir konsantrasyonlarını anlamlı ölçüde etkilemez; dolayısıyla dozun arttırılması önerilmez.

Ciddi cilt reaksiyonları:

Klinik geliştirme programı (N=3063) sırasında hastaların %0,4'ünde ateş ve/veya transaminaz artışının eşlik edebileceği ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Stevens-Johnson Sendromu nadiren (<%0,1) ve pazarlama sonrası deneyim sırasında toksik epidermal nekroliz ise oldukça nadir (< %0,01) bildirilmiştir. Ciddi cilt reaksiyonu belirti veya semptomları gelişmesi halinde PREZISTA tedavisini hemen kesiniz. Bunlar, şiddetli döküntü veya ateşlenmenin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık, halsizlik, kas veya eklem ağrıları, su toplanması, oral lezyonlar, konjonktivit, hepatit ve/veya eozinofiliyi içermekte fakat bunlarla sınırlı değildir.

Döküntü (her derecede, nedenselliğe bakılmaksızın) PREZISTA ile tedavi edilen hastaların %10,3'ünde oluşmuştur (bkz. bölüm 4.8). Döküntü çoğunlukla hafif ila orta düzeyde olup, sıklıkla tedavinin ilk dört haftası içinde oluşmuş ve devam eden dozlarla çözülmüştür. PREZISTA/rtv kullanan hastalarda döküntüden kaynaklanan ilaç bırakma oranı %0,5'tir.
Darunavir bir sulfonamid kısmı içermektedir. PREZISTA, bilinen sülfonamid alerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. PREZISTA/ritonavir ile klinik çalışmalarda, deri döküntüsü sıklığı ve ciddiyeti sülfonamid alerjisi olan veya olmayan hastalarda benzerdir.

Bir arada başka hastalıkları da olan bireyler:

Karaciğer yetmezliği:

PREZISTA/ritonavir kullanımı açısından, ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda PREZISTA/ritonavir'in birlikte verilmesine ait herhangi bir veri bulunmamaktadır; dolayısıyla spesifik bir dozaj önerisi yapılamamaktadır. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda PREZISTA/ritonavir dikkatle kullanılmalıdır. Hafif ila orta derecede karaciğer bozukluğu olan kişilerde darunavirin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinin sağlıklı kişilerle karşılaştırılabilir olduğu gösterildiği için hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (*bkz bölüm 4.2 ve 5.2*).

Hepatotoksisite:

İlaçla indüklenen hepatit (ör. akut hepatit, sitolitik hepatit) PREZISTA/rtv ile bildirilmiştir. Klinik geliştirme programı (N=3063) sırasında PREZISTA/rtv ile kombinasyon tedavisi gören hastaların %0,5'inde hepatit bildirilmiştir. Kronik aktif hepatit B veya C dahil önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda şiddetli hepatik advers olaylar dahil artan karaciğer fonksiyon anormalileri riski söz konusudur.

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

PREZISTA/rtv 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) tedaviye ara verilmesi veya bırakılmasının değerlendirilmesini teşvik etmelidir.

PREZISTA/ritonavir kullanımına bağlı % 0.5 oranında hepatotoksisite görülmüştür. Bu nedenle PREZISTA karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

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 hemofili tip A ve B 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 açıklanamamış 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 başlangıçlı diabetes mellitus, hiperglisemi ya da var olan diabetes mellitus'un ağırlaştığı bildirilmiştir. Bu hastaların bazılarında hipergliseminin ciddi olduğu ve bazı olgularda aynı zamanda ketoasidozla da ilişkili olduğu saptanmıştır. Pek çok hastada, bazılarının diabetes mellitus ya da hiperglisemi gelişimiyle ilişkili ajanlarla tedavi edilmesini gerektiren, düşündürücü tıbbi durumlar ortaya çıkmıştır.

Yağ dağılımında değişiklik ve metabolik bozukluklar:

HIV ile enfekte olan hastalarda kombine antiretroviral tedavisi vücut yağ dağılımındaki değişikliklerle (lipodistrofi) ilişkili 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 gibi bireysel faktörlerle uzun süreli antiretroviral tedavi gibi ilaçla ilişkili faktörlerle ve eşlik eden metabolik bozukluklar ile bağlantılıdır. Klinik muayene, yağ yeniden dağılımının fiziksel belirtileri açısından yapılan değerlendirmeyi içermelidir. Açlık serum lipidleri ve kan glukozu ölçümleri dikkate alınmalıdır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun biçimde tedavi edilmelidir (*bkz. bölüm 4.8*).

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 retiniti, 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 CYP3A izoformunun inhibitörleridir. PREZISTA ve ritonavirin birincil olarak CYP3A tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, bu tip tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir ve bu da terapötik etkilerini ve advers olayları arttırabilir veya uzatabilir.

PREZISTA/ritonavir, klerensi CYP3A'ya bağlı ve plazma konsantrasyonu arttığında ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden olaylarla bağlantılı olabilecek (terapötik indeksi dar) tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmamalıdır. Bu gibi tıbbi ürünler arasında astemizol, terfenadin, midazolam, triazolam, sisaprid, pimozid ve ergot alkaloidlerini (örneğin ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin ve metilergonovin) bulunmaktadır (*bkz bölüm 4.3*).

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 (*bkz bölüm 4.4*).

Antiretroviral tıbbi ürünler

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

Didanosin:

PREZISTA/ritonavir (600/100 mg günde iki kez), didanosine maruz kalmayı önemli şekilde etkilememiştir. Düşük doz ritonavir ile birlikte verilen PREZISTA'nın didanozin ile kombinasyonu doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.

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 disoproksil 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)

Etravirin

PREZISTA/ritonavir (600/100 mg günde iki kez) ile etravirin arasında bir etkileşim çalışmasında, PREZISTA/ritonavir varlığında, etravirinin maruziyetinde %37'lik bir azalma olmuştur ve darunavirin sistemik maruziyetinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Dolayısıyla PREZISTA/ritonavir herhangi bir doz ayarlaması gerekmeksizin etravirin günde iki kez 200 mg ile birlikte uygulanabilir.

Efavirenz

PREZISTA/ritonavir (300/100 mg günde iki kez) ile efavirenz (600 mg günde tek doz) arasında bir etkileşim çalışması yürütülmüştür. 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 kullanılabilmektedir.

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 kullanılabilmektedir.

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. Bölüm4.4 ve 5.2*).

Lopinavir/ritonavir

Ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmaksızın PREZISTA ile lopinavir/ritonavir (günde iki kez 100 mg ritonavir ile birlikte veya değil günde iki kez 1.200 mg darunavir, günde iki kez lopinavir/ritonavir 400/100 mg veya günde iki kez 533/133.3 mg) etkileşim çalışmalarının sonuçları, darunavir maruziyetinde (AUC) %40'lık bir azalma göstermiştir. Kombinasyona ait uygun dozlar saptanmamıştır. Bu nedenle, PREZISTA/ritonavir'in lopinavir/ritonavir ile birlikte uygulanması 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 bir kez 300 mg) arasında yapılan bir etkileşim çalışması, eşzamanlı uygulandıklarında darunavir ve atazanavir maruziyetlerinin anlamlı ölçüde değişmediğini göstermiştir. Atazanavir, PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.

İndinavir

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 400/100 mg) ile indinavir (günde iki 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.

<u>CCR5 antagonisti</u>

PREZISTA/ritonavir ile kombine olarak kullanıldığında, maravirok dozu günde iki kez 150 mg olmalıdır.

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 150 mg 600/100 mg) ile maravirok(günde iki kez 150 mg) arasında yapılan bir etkileşim çalışmasında, PREZISTA/ritonavir varlığında maravirok maruziyeti %305 arttığı gösterilmiştir. Darunavir/ritonavir maruziyeti üzerine maravirokun görünür bir etkisi yoktu.

Diğer tıbbi ürünler

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

Bepridil, lidokain, kinidin ve amiodarona maruz kalınması, PREZISTA/ritonavir ile kombine edildiğinde artabilmektedir. Dikkatli davranılması ve mümkünse antiaritmikler için terapötik ilaç izlemesi önerilmektedir.

Digoksin

PREZISTA/ritonavir (600/100 mg günde iki kez) ile tek doz digoksin (0,4 mg) arasında yapılan bir etkileşim çalışmasında, digoksin AUC_{son} %77 artış göstermiştir [En düşük Metrekare Ortalamaları'nın oranı (LSM), 0,90 ila 3,50'lik bir %90 güven aralığında 1,77 idi]. Başlangıçta en düşük digoksin dozu reçetelenmeli ve digoksin dozu PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulandığında istenen klinik etkiye ulaşılıncaya kadar titre edilmesi önerilmektedir. Serum digoksin konsantrasyonları titrasyona yardımcı olmak için izlenmelidir.

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 ve fenitoin

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

Karbamazepin

PREZISTA/ritonavir (600/100 mg günde iki kez) ve karbamazepin (200 mg günde iki kez) arasında yapılmış bir etkileşim çalışması, ritonavir ile birlikte uygulandığından darunavire maruz kalınmasının karbamazepin ile etkilenmediğini göstermiştir. Ritonavire maruziyet (AUC_{12saat}) %49 azalmıştır. Karbamazepin için AUC_{12saat} %45 artmıştı. PREZISTA/ritonavir için herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Eğer karbamazepin ile PREZISTA/ritonavirin kombine edilmesi gerekiyorsa karbamazepin ile ilişkili potansiyel advers etkiler yönünden hastalar izlenmelidir. Karbamazepin konsantrasyonu izlenmelidir ve dozu yeterli yanıta göre titre edilmelidir. Bu bulgulara dayanarak, karbamazepin dozunu PREZISTA/ritonavir varlığında %25 ila %50 azaltmak gerekebilir.

Kalsiyum kanal blokerleri:

PREZISTA/ritonavir ile eşzamanlı olarak kullanıldığında, kalsiyum kanal blokerlerinin etkisi (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 CYP3A'yı indükler ve böylece darunavir maruziyetini azaltabilir. Bu durum terapötik etkinin kaybıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle bu kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.

Flutikazon :

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

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

Lovastatin ve simvastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri metabolizmaları açısından büyük ölçüde CYP3A'ya 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 lovastatin ya da simvastatin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Atorvastatin ile yapılan bir etkileşim çalışmasının sonuçları, PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 300/100 mg) ile kombinasyon halinde atorvastatin (günde bir kez 10 mg) kullanımının, tek başına atorvastatin (günde bir kez 40 mg) ile elde edilene kıyasla yalnızca %15 daha düşük bir atorvastatin etkisi sağladığını göstermektedir. Atorvastatin ile PREZISTA/ritonavir'in birlikte uygulanması istendiğinde, atorvastatin tedavisine günde bir kez 10 mg dozuyla başlanması önerilmektedir. Atorvastatin dozu klinik yanıta 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. Pravastatin ve PREZISTA/ritonavirin uygulanması gerektiğinde, pravastatinin mümkün olan en düşük dozuyla başlanmalıdır ve güvenirlilik izlenirken, arzulanan klinik etkilere kadar doz titrasyonu yapılmalıdır.

H_2-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_2-reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri ile eşzamanlı olarak uygulanabilir.

İmmünosupresanlar (siklosporin, takrolimus, sirolimus):

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

Ketokonazol, itrakonazol ve vorikonazol:

Ketokonazol, itrakonazol ve vorikonazol CYP3A 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 ya da itrakonazolün 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.

Vorikonazolün plazma konsantrasyonları, darunovir/ritonavir ile eşzamanlı olarak uygulandığında azalabilir. Yarar/risk değerlendirmesi kullanımını haklı kılmadığı durumlarda PREZISTA/ritonavir kullanmakta olan hastalarda varikonazol kullanılmamalıdır.

Metadon:

Stabil bir metadon idame tedavisi üzerine PREZISTA/ritonavirin (günde iki kez 600/100 mg) etkisini araştıran bir çalışma, R-metadon için %16'lık bir AUC azalması göstermiştir. Farmakokinetik ve klinik bulgulara dayalı olarak PREZISTA/ritonavirin birlikte uygulanması başlatılırken herhangi bir metadon doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, bazı hastalarda idame tedavisinin ayarlanması gerekebileceğinden klinik izleme önerilmektedir.

Buprenorfin/nalokson

PREZISTA/ritonavir ile buprenorfin/nalokson tedavisinin birlikte uygulanmasını araştıran bir etkileşim çalışmasının sonuçları, buprenorfin maruziyetinin PREZISTA/ritonavir ile birlikte uygulanmadan etkilenmediğini göstermiştir. Aktif metabolit norbuprenorfine maruziyet %46 oranında artmıştır. Buprenorfin için doz ayarlamasına gerek yoktur. PREZISTA/ritonavir ile buprenorfin/nalokson birlikte uygulandığından dikkatli klinik izlem gerekir.

Östrojen-bazlı kontraseptifler:

PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) ile etinilöstradiol ve noretindron arasında yapılan bir etkileşimin sonuçları, kararlı durumda etinilöstradiol ve noretindrona sistemik maruziyetin sırasıyla %44 ve %14 azaldığını göstermiştir. Bu nedenle alternatif hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri 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 etkisi 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 substratıdır. Bir etkileşim çalışmasında, PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) rifabutin (birer gün ara ile günde bir kez 150 mg) ile birlikte uygulandığında darunavirin etkisinde %57'lik bir artış gözlenmiştir. PREZISTA/ritonavir'in güvenirlik profiline dayalı olarak rifabutin varlığında darunavire maruz kalmadaki artma PREZISTA/ritonavir için herhangi bir doz ayarlamasını gerektirmez. Bu etkileşim çalışması, günde tek doz tek başına 300 mg rifabutin ve PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) ile kombinasyonda günaşırı 150 mg tedaviler arasında, aktif metabolit olan 25-O-desasetilrifabutine maruz kalmada bir artışla birlikte, rifabutin için kıyaslanabilir bir sistemik maruziyet gösterdi. Bu kombinasyonu alan hastalarda, 300 mg/gün'lük genel dozun %75'i kadar bir doz azaltılmalı(örneğin günaşırı 150 mg rifabutin) ve rifabutin ile ilişkili yan etkilerin monitorizasyonu yapılmalıdır.

Selektif Serotonin Gerialım 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: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PREZİSTA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PREZISTA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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. Prezista/ritonavir gebelik döneminde sadece potansiyel fayda/potansiyel risk değerlendirmesi yapılarak kullanılmalıdır.

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 bir faz-III çalışma olan ve daha önceden tedavi almamış HIV-1 enfekte erişkin hastalarda günde 1 defada 800/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanımı ile günde 800/200 mg lopinavir/ritonavir kullanımını karşılaştıran ARTEMIS çalışmasından elde edilen tüm güvenlilik verileri ile bir başka faz-III çalışma olan ve daha önceden tedavi görmüş HIV-1 enfekte erişkin hastalarda günde 2 defada 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanımı ile günde

iki defada 400/100 mg lopinavir/ritonavir kullanımını karşılaştıran TITAN çalışmasından elde edilen tüm güvenlilik verileri temel alınmıştır.

PREZISTA/ritonavir ile tedavi sırasında bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu hafif şiddetteydi. En yaygın görülen (≥ %5) orta ile ciddi (evre 2-4) advers olaylar diyare, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, başağrısı, bulantı, karın ağrısı, kusma, lipodistrofi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve deri döküntüsü idi.

En yaygın (≥ 1%) görülen ciddi (evre 3 veya 4) advers ilaç reaksiyonları lipodistrofi veya laboratuvar parametrelerinde anormallik şeklindeydi. Diğer tüm evre 3 ya da 4 advers ilaç reaksiyonları hastaların %1'den düşük bir bölümünde bildirilmiştir.

PREZISTA/ritonavir ile tedavi edilen çalışma kolunda, hastaların % 2.3 ila 4.7 kadarı advers ilaç reaksiyonları nedeniyle çalışmadan ayrıldılar (ARTEMIS çalışmasında %2.3, TITAN çalışmasında %4.7).

Hastalarda en yaygın bildirilen klinik advers ilaç reaksiyonları aşağıda özetlenmiştir. Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığına göre sıralanmıştır.

Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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.

İmmün sistem hastalıkları

Yaygın olmayan : İmmün rekonstitüsyon sendromu, hipersensitivite**

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın : Hiperkolesterolemi, Hipertrigliseridemi, karaciğer ve pankreas enzimlerinde artma

Yaygın : Anoreksi, diabetes mellitus

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Anormal rüyalar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Diyare

Yaygın : Abdominal ağrı, abdominal distansiyon, flatulans, dispepsi, bulantı, kusma

Yaygın olmayan : Akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan : Akut hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Anjiyo ödem**, lipodistrofi (lipohipertrofi, lipodistrofi, lipoatrofi), kaşıntı, deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu, ürtiker**

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın : Miyalji, osteonekroz**

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan : Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Asteni, yorgunluk

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

** Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonlar.

PREZISTA ile pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen advers ilaç reaksiyonları :

Deri ve deri altı doku hastalıkları :

Yaygın olmayan : Toksik epidermal nekroliz nadiren rapor edilmiştir.

Laboratuvar test sonuçları

Hastalarda gözlenen ve hastaların %2'sine eşit veya daha fazlasında bildirilen, tedavi ile oluşan klinik laboratuvar anormallikleri (Evre 3), trigliseridlerde (%8.2), pankreatik amilazda (%7.8), total kolesterolde (%7.1), pankreatik lipazda (%2.6), alanin aminotransferazda (ALT) (%2.4), aspartat aminotransferazda (AST) (%3.0) artmadır. 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.

Çocuk ve gençlerdeki güvenlilik değerlendirmesinde bir faz-II çalışma olan ve daha önceden 80 antiretroviral tedavi deneyimi olan HIV-1 enfekte 6 ila 18 yaş arası ve en az 20 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalarda, diğer antiretrovirallerle kombine PREZISTA/ritonavir kullanımını araştıran DELPHI çalışmasından elde edilen güvenlilik verileri temel alınmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Çocuk ve gençlerdeki advers ilaç reaksiyonlarının sıklık, tip ve şiddet derecesi, erişkinlerde gözlenenlerle kıyaslanabilir olarak bulunmuştur.

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 uygulanabilmiştir.

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: J05AE010

Etki mekanizması

Darunavir, HIV-1 proteazın katalitik aktivitesinin ve dimerizasyonunun bir 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 x 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 hücresel 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 μM ile > 100 μM değerindeki hücresel toksisite konsantrasyonu aralığının %50'sinin oldukça altındadır.

Darunavirin EC_{50} değeri, insan serumu varlığında 5.4'lük bir ortanca faktör ile artar. Darunavir, proteaz inhibitörleri olan ritonavir, nelfinavir veya amprenavir ile kombinasyon halinde araştırıldığında sinerjistik antiviral etki, proteaz inhibitörleri olan indinavir, sakinavir, lopinavir, atazanavir veya tipranavir; N(t)RTI'ler olan zidovudin, lamivudin, zalsitabin, didanozin, stavudin, abasavir, emtrisitabin veya tenofavir; NNRTI'ler olan etravirin, 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 (> 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 azalmayı belirleyici etkenlerin tanımlanmasına yönelik incelemeler devam etmektedir.

Çoğul PI direnci ile ilişkili mutasyon barındıran 9 HIV-1 suşundan darunavire 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, darunavir-dirençli 9 izolatın %50'sinden fazlasında saptanmıştır. Darunavire dirençli bir virüse (kat çarpanı değişikliği [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, sakinavir ve/veya tipranavire dirençli 1,113 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 ortanca FC göstermiştir.

<u>İn vitro çapraz direnç</u> :

Proteaz inhibitörleri arasında çapraz direnç gözlenmiştir. PREZISTA, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir ve/veya tipranavire dirençli 3,309 klinik izolatın %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 FC değerlerinde < 3 kat değişiklik göstermiştir; bu da bu 2 proteaz inhibitörü arasında sınırlı bir çapraz direnç olduğunu göstermektedir.

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

Klinik deneyim

Erişkinlerde gerçekleştirilen klinik çalışmalar

PREZISTA/ritonavir tedavisinin, daha önceden tedavi almamış erişkin hastalarda etkinliği

PREZISTA/ritonavir tedavisinin, günde 1 defada 800/100 mg kullanımda etkili olduğunun kanıtı, ARTEMIS çalışmasının 96'ıncı haftasında elde edilen verilerin analizine dayanmaktadır. ARTEMIS çalışması daha önceden tedavi almamış HIV-1 enfekte 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 olarak verilen) kullanımını karşılaştıran randomize, kontrollü, açık-etiketli bir faz-III çalışmadır. Çalışmanın iki kolunda da, hastalara günde 4 defa 300 mg tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ile günde 4 defa 200 mg emtrisitabin (FTC) şeklinde sabit bir baz şema uygulanmıştır.

Bu çalışmaya uygun HIV-1 enfekte hastaların plazma HIV-1 RNA düzeyleri >5,000 kopya/ml düzeyinde idi. Randomizasyon, plazma viral yük ve CD4+ hücre sayımlarının taranması ile gerçekleştirildi. Virolojik yanıt plazma HIV-1 RNA düzeylerinin <50 kopya/ml olması şeklinde tanımlandı.

PREZISTA/ritonavir kolu ile lopinavir/ritonavir kolu demografik veriler ve çalışma başlangıcındaki özellikler açısından dengelenmiştir. Günde 1 defa 800/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanan 343 hasta ortalama 34 yaşındaydı (18-70 yaş arası). Hastaların %70'i erkekti ve %40'ı beyaz ırktan, %23'ü siyah ırktan, %23'ü hispanik ve geri kalan %13'ü sarı ırktandı. Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA düzeyi 4.86 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 228 x 10^6 hücre/l'dir (sınırlar 4 – 750 x 10^6 hücre/l).

Aşağıdaki tabloda ARTEMIS çalışmasının 48'inci ve 96'ıncı haftasında elde edilen etkinlikle ilgili veriler gösterilmektedir:

	ARTEMIS					
	48'inci hafta[a]			96'ıncı hafta[b]		
Sonuçlar	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg q.d. N=343	lopinavir/ ritonavir günde 800/200 mg N=346	Tedavi farkı (%95 Güven Aralığı)	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg q.d. N=343	lopinavir/ ritonavir günde 800/200 mg N=346	Tedavi farkı (%95 Güven Aralığı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml[c]	287 (%83.7)	271 (%78.3)	5.3 (-0.5; 11.2)[d]	271 (%79.0)	245 (%70.8)	8.2 (1.7; 14.7)[d]
HIV-1 RNA < 400 kopya/ml[a]	301 (%87.8)	295 (%85.3)	2.5 (-2.6; 7.6)[b]	285 (%83.1)	268 (%77.5)	5.6 (-0.3; 11.6)
Başlangıca göre ortalama HIV-1 RNA log değişikliği ($\log_{10}$ kopya/ml)[e]	-2.77	-2.65	-0.11[f] (-0.30; 0.07)[d]	–2.64	–2.45	-0.20[f] (-0.40; 0.01)[d]
Başlangıca göre ortalama CD4+ hücre sayımı değişikliği (x 10^6/l)[e]	137	141		171	188	

[a] Veriler 48'inci haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.
[b] Veriler 96'ıncı haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.
[c] Girişler TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.
[d] Yüzdesel yanıttaki farka normal yakınlaşmaya dayanmaktadır.
[e] Tedaviyi tamamlamayanlarda başarısızlık olarak girilmiştir: zamanından önce tedaviyi bırakanlarda değişiklik değeri olarak "0" girilmiştir.
[f] Ortalama farklılık.

48. hafta analizinde, PREZISTA/ritonavir kolu için virolojik yanıt (HIV-1 RNA < 50 kopya/ml) %83.7 ve lopinavir/ ritonavir kolu için %78.3 idi. 48. haftada tedavi kolları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma, hem tedavi amaçlı, hem de protokole bağlı popülasyonların analizlerinde PREZISTA/ritonavir kolunun lopinavir/ ritonavir kolundan aşağı kalmadığını (p-değeri < 0.001) gösterdi.

ARTEMIS çalışmasının 96. haftasındaki verilerin analizi, antiretroviral etkinliğin ve immunolojik faydanın kalıcı olarak devam ettiğini göstermiştir. 96. hafta analizinde, PREZISTA/ritonavir kolu için virolojik yanıt (HIV-1 RNA < 50 kopya/ml) %79.0 ve lopinavir/ ritonavir kolu için %70.8'dir.

Hem tedavi amaçlı, hem de protokole bağlı popülasyonların analizlerinde virolojik yanıt açısından PREZISTA/ritonavir kolunun, lopinavir/ ritonavir kolundan aşağı kalmadığı (p-değeri < 0.001), dahası PREZISTA/ritonavir kolunun, lopinavir/ ritonavir koluna üstünlüğü gösterilmiştir (Tedavi amaçlı popülasyonda p = 0.012 ve protokol popülasyonunda p = 0.011).

Başlangıç viral yük ve CD4+ hücre sayımıyla beraber 96. haftadaki virolojik yanıtlar (< 50 kopya/ml) aşağıda sunulmaktadır:

	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg q.d. N=343		lopinavir/ritonavir günde 800/200 mg N=346		Tedavi farkı
	N	96. haftada yanıt verenlerin sayısı n (%)	N	96. haftada yanıt verenlerin sayısı n (%)	% olarak yanıtta fark (%95 Güven Aralığı)[a]
Başlangıç plazma viral yük (kopya/ml)					
< 100,000	226	182 (%80.5)	226	170 (%75.2)	5.3 (-2.3; 13.0)
≥ 100,000	117	89 (%76.1)	120	75 (%62.5)	13.6 (1.9; 25.3)
Başlangıç CD4+ hücre sayısı (x 10^6/l)					
< 200	141	111 (%78.7)	148	96 (%64.9)	13.9 (3.5; 24.2)
≥ 200	202	160 (%79.2)	198	149 (%75.3)	4.0 (-4.3; 12.2)

[a] Yüzdesel yanıttaki farka normal yakınlaşmaya dayanmaktadır.

PREZISTA/ritonavir tedavisinin, daha önceden tedavi almış erişkin hastalarda etkinliği

PREZISTA/ritonavir tedavisinin, günde 2 defa 600/100 mg kullanımda daha önceden tedavi almış erişkin hastalarda etkili olduğunun kanıtı, tedavi deneyimi olan ancak lopinavir/ritonavir almamış hastalarda gerçekleştirilen bir faz-III çalışma olan TITAN çalışmasının 96'ıncı haftasında elde edilen verilerin analizi ile yüksek düzeyde PI direnci olan hastalarda gerçekleştirilen faz-IIb çalışmaları olan POWER 1, 2 ve 3 çalışmalarının 96. haftasında elde edilen verilerin analizi dayanmaktadır.

TITAN çalışması daha önceden antiretrovirallerle tedavi deneyimi olan ancak lopinavir/ritonavir almamış HIV-1 enfekte erişkin hastalarda, günde 2 defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanımı ile günde iki defa 400/100 mg lopinavir/ritonavir kullanımını karşılaştıran randomize, kontrollü, açık-etiketli bir faz-III çalışmadır. Çalışmanın iki kolunda da, hastalara en az 2

antiretroviralden (NNRTI'lerle birlikte veya NNRTI'siz NRTI'ler) oluşan optimize bir baz şema (OBR) uygulanmıştır.

Çalışmaya alınmaya uygun HIV-1 enfekte hastaların plasma HIV-1 RNA düzeyleri > 1,000 kopya/ml idi ve en az 12 haftadır ileri derecede etkili antiretroviral tedavi şeması (HAART) ile tedavi edilmiştir.

Virolojik yanıt, konfirme plazma HIV-1 RNA viral yükün < 400 kopya/ml olması olarak tanımlanmıştı. Analizler, TITAN çalışmasında 96 haftalık tedaviyi tamamlayan ya da tedaviden erken ayrılan 595 hastayı içermektedir.

PREZISTA/ritonavir kolu ile lopinavir/ritonavir kolu demografik veriler ve çalışma başlangıcındaki özellikler açısından dengeliydi. Günde 2 defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir kullanan 298 hasta ortalama 40 yaşındaydı (18-68 yaş arası). Hastaların %77'si erkekti ve %54'ü beyaz ırktan, %18'i siyah ırktan, %15'i hispanik ve geri kalan %9'u sarı ırktandı. Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA düzeyi 4.33 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortalama başlangıç CD4+ hücre sayımı 235 x 10^6 hücre/l'dir (sınırlar 3 – 831 x 10^6 hücre/l).

Aşağıdaki tablo TITAN çalışmasının 48'inci ve 96'ıncı haftasında yapılan analizlerde elde edilen etkinlikle ilgili verileri göstermektedir:

	TITAN					
	48'inci hafta[a]			96'ıncı hafta[b]		
Sonuçlar	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg b.i.d. + OBR N=298	lopinavir/ ritonavir 400/100 mg b.i.d. + OBR N=297	Tedavi farkı (%95 Güven Aralığı)	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg b.i.d. + OBR N=298	lopinavir/ ritonavir 400/100 mg b.i.d. + OBR N=297	Tedavi farkı (%95 Güven Aralığı)
HIV-1 RNA < 400 kopya/ml[c]	228 (%76.5)	199 (%67.0)	%9.5 (2.3; 16.7)[d]	199 (%66.8)	175 (%58.9)	%7.9 (0.1; 15.6)[d]
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml[c]	211 (%70.8)	179 (%60.3)	%10.5 (2.9; 18.1)[d]	180 (%60.4)	164 (%55.2)	5.2% (-2.8; 13.1)[d]
Başlangıca göre ortalama HIV-1 RNA log değişimi ($\log_{10}$ kopya/ml)[e]	-1.95	-1.72	-0.23[f] (-0.44; -0.02)[d]	–1.71	–1.52	–0.19[f] (–0.40; 0.03)[d]
Başlangıca göre ortalama CD4+ hücre sayımı değişimi (x 10^6/l)[e]	88	81		81	93	

[a] Veriler 48'inci haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.
[b] Veriler 96'ıncı haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.
[c] Girişler TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.
[d] Yüzdesel yanıttaki fark anormal yakınlaşmaya dayanmaktadır.
[e] NC=F
[f] Ortalama farklılık.

48. hafta analizinde, virolojik yanıt olarak tanımlanan plazma HIV-1 RNA düzeyi 400 kopya/ml'den az olan hasta oranı PREZISTA/ritonavir kolu için %76.5 ve lopinavir/ ritonavir kolu için %67.0 idi. Tedavi kolları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma, hem

tedavi amaçlı, hem de protokole bağlı popülasyonların analizlerinde PREZISTA/ritonavir kolunun lopinavir/ ritonavir kolundan aşağı kalmadığını ($p < 0.001$) göstermekteydi, dahası PREZISTA/ritonavir kolunun, lopinavir/ ritonavir koluna üstünlüğü gösterilmiştir ($p = 0.008$).

Plazma HIV-1 RNA düzeyleri PREZISTA/ritonavir alan hastaların %70.8'inde ve lopinavir/ ritonavir alan hastaların %60.3'ünde 50 kopya/ml'den aşağıya düşmektedir.

TITAN çalışmasının 96. haftasındaki verilerin analizi, antiretroviral etkinliğin ve immunolojik faydanın kalıcı olarak devam ettiğini göstermiştir. 96. hafta analizinde, HIV-1 RNA < 400 kopya/ml olarak alınan virolojik yanıt PREZISTA/ritonavir kolu için %66.8 ve lopinavir/ ritonavir kolu için %58.9 idi.

Hem tedavi amaçlı, hem de protokole bağlı popülasyonların analizlerinde virolojik yanıt açısından PREZISTA/ritonavir kolunun, lopinavir/ ritonavir kolundan aşağı kalmadığı ($p< 0.001$), dahası PREZISTA/ritonavir kolunun, lopinavir/ ritonavir koluna üstünlüğü gösterilmiştir (Tedavi amaçlı popülasyonda $p = 0.034$ ve protokol popülasyonunda $p = 0.033$).

Plazma HIV-1 RNA düzeyleri, PREZISTA/ritonavir alan hastaların %60.4'ünde ve lopinavir/ ritonavir alan hastaların %55.2'sinde 50 kopya/ml'den aşağıya düşmektedir.

POWER 1 ve POWER 2, yüksek düzeyde PI direncine sahip erişkin hastalarda yürütülen randomize, kontrollü Faz IIb çalışmasıdır. 2 bölümden oluşmaktadır: Başlangıçta kısmen kör, doz belirleme ve tüm hastalarda önerilen doz olan günde iki kez 600/100 mg PREZISTA/ritonavir'in uygulandığı randomize ikinci uzun dönemli kısımdır.

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 (yani majör) 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 yapılmıştır.

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 ortanca yaş 43 (aralık 27-73) olarak saptanmıştır; hastaların %89'unun erkek, %81'inin beyaz ırktan, %10'unun siyah ırktan ve %7'sinin hispanik olduğu görülmüştür. Ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA 4.61 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı 153×10^6 hücre/l (aralık 3-776×10^6 hücre/l) olarak bulunmuştur. Ortanca darunavir FC'si 4.3 idi. Günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg grubundaki 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 %20'sinde daha önce enfuvirtid kullanılmış, buna karşılık karşılaştırma ilacı grubunda bu oran %17 olmuştur.

Plazma HIV-1 RNA viral yükünde başlangıca göre en az 1.0 $\log_{10}$ bir azalma şeklinde tanımlanan virolojik yanıt, 24. haftada PREZISTA/ritonavir artı bir optimize arka-plan 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, %34'ünde (fos)amprenavir, %35'inde sakinavir 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'ın etkinliğine ilişkin ek veriler randomize olmayan TMC114-C215 çalışmasına katılan tedavi deneyimli hastalardan elde edilmiştir. 48.Haftada önerilen, günde iki kez 600/100 mg dozda PREZISTA/ritonavir ile tedaviye başlanılan 334 hasta Power 3 etkinlik analizine dahil edilmiştir. 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. Ortalama plazma HIV-1 RNA 4.58 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortanca CD4+ hücre sayısı 120 x 10^6 hücre/l (sınır 0-831 x 10^6 hücre/l) olarak saptanmıştır. Ortanca darunavir FC 3.2 idi. Hastalarda daha önce 5 PI, 6 NRTI ve 2 NNRTI uygulanmış, %32'sinde de daha önce enfuvirtid kullanılmıştır.

Aşağıdaki tablo, birleştirilmiş Power 1 ve Power 2 çalışmaları ile Power 3 48 haftalık analizinden elde edilen etkinlik verilerini göstermektedir.

	Power 1 ve Power 2 birleştirilmiş veriler			**Power 3**
Sonuçlar	PREZISTA/rtv günde iki kez 600/100 mg N = 131	Kontrol N = 124	Tedavi farkı (Güven aralığı,CI %95)	PREZISTA/ritonavir günde iki kez 600/100 mg N = 334
Başlangıca göre HIV-1 RNA Log_{10} değişikliği ($\log_{10}$ kopya/ml)[a)]	-1.69	-0.37	-1,32 (-1.58; -1,05)	-1.62
HIV-1 RNA≥ 1 $\log_{10}$ başlangıcın altında[d)]	81 (%61,8)	20 (%16,1)	%45,7 (%35,0;%56,4)[e)]	196 (%58,7)
HIV-1 RNA< 400 kopya/ml[d)]	72 (%55,0)	18 (%14,5)	%40,4 (%29,8;%51,1)[e)]	183 (%54,8)

	Power 1 ve Power 2 birleştirilmiş veriler			Power 3
Sonuçlar	PREZISTA/rtv günde iki kez 600/100 mg N = 131	Kontrol N = 124	Tedavi farkı (Güven aralığı,CI %95)	PREZISTA/ritonavir günde iki kez 600/100 mg N = 334
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml[d)]	59 (%45,0)	14 (%11,3)	%33,7 (%23,4;%44,1)[e)]	155 (%46,4)
Başlangıca göre CD4+ hücre sayısı değişikliği (x 10^6/l)[c)]	103	17	86[b)] (57; 114)	105

[a)] Tamamlayamayan başarısızlık impütasyonudur: tedaviyi zamanından önce bırakan hastalara 0'a eşit bir değişiklik değeri verilmiştir.

[b)] P-değerleri < 0.001, ANOVA modeline dayalı.

[c)] İleriye Taşınan Son Gözlem (LOCP) impütasyonu

[d)] TLOVR algoritmasına göre impütasyonlar

[e)] Güven aralığı yanıt oranlarının farkları civarında gözlenmiştir; P-değerleri < 0.001, lojistik regresyon modeline dayalı.

Birleştirilmiş Power 1 ve Power 2 analizinde PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) grubundaki hastalarda $\log_{10}$ viral yükte karşılaştırılan gruba kıyasla başlangıca göre daha fazla düşüş sağlanmıştır. 48. haftada PREZISTA/ritonavir grubundaki hastaların %62'sinde sonuçta viral yükte en az 1.0 $\log_{10}$ azalma olmuştur; buna karşın bu azalma karşılaştırma ilacı grubunda hastaların %16'sında oluşmuştur. HIV-1 RNA<50 kopya/ml olan hasta oranı PREZISTA/ritonavir grubunda %45 olmuş, buna kıyasla karşılaştırma ilacı grubunda %11 olarak belirlenmiştir.

48 haftalık Power 3 etkinlik analizi, Power 1 ve Power 2 çalışmalarında viral yükte gözlenen azalmayı ve CD4+ artışını doğrulamıştır. 48 haftalık analize dahil edilen 334 hastanın %59'unda plazma viral yükünde başlangıca göre en az 1.0 $\log_{10}$ bir azalma şeklinde tanımlanan virolojik yanıt elde edilmiş ve hastaların %46'sında 50 HIV-1 RNA kopya/ml'den daha düşük bir düzeye erişilmiştir.

POWER çalışmalarında 96 hafta süresinde elde edilen verilerin analizi ek antiretroviral etkililik ve immünolojik yarar göstermiştir. PREZISTA/ritonavir (günde iki kez 600/100 mg) ile tedavi, hastaların %56,5'inde (POWER 1 ve 2) ve %52,2'sinde HIV-1 RNA'da başlangıca göre en az 1.0 $\log_{10}$ bir azalma ile sonuçlanmıştır. Hastaların %38,9'unda (POWER 1 ve 2) ve %42,1'inde (POWER 3), 50 HIV-1 RNA kopya/ml'den daha düşük bir düzeye erişilmiştir. 96. haftada hastaların %49,6'sında (POWER 1 ve 2) ve %50,0'sinde (POWER 3), 400 HIV-1 RNA kopya/ml'den daha düşük bir düzeye erişilmiştir ve CD4+ hücre sayısında 133 x 10^6 hücre/l'lik (POWER 1 ve 2) ve 103 x 10^6 hücre/l'lik (POWER 3) ortalama bir artış gözlenmiştir. 48.

haftada tam viral supresyona (< 50 kopya/ml) ulaşan 206 hastanın dışında, 177 hasta (48.haftada yanıt verenlerin %86'sı) 96.haftada da yanıt veren durumunda kalmıştır.

PREZISTA /ritonavir tedavisi sırasında viral direncin in vivo seleksiyonu

ARTEMIS çalışmasının 96. hafta analizinde günde bir defada 800/100 mg PREZISTA/ritonavir alan hastalarda virolojik başarısızlık oranı, günde 800/200 mg lopinavir/ritonavir alan hastalardakine göre düşüktür (sırasıyla %11.7'ye karşılık %17.1). PREZISTA/ritonavir grubundaki virolojik başarısızlıklar arasında 3 hastada PI RAM'ların gelişimi tanımlanmıştır. Lopinavir/ritonavir grubundaki virolojik başarısızlıklar arasındaysa 5 hastada PI RAM'ların gelişimi tanımlanmıştı. PREZISTA/ritonavir ya da lopinavir/ritonavir grubundaki gelişen mutasyonların hiçbiri primer (yani majör) PI mutasyonu şeklinde değildi. PREZISTA/ritonavir grubunda görülen virolojik başarısızlıklardan birinde ve lopinavir/ritonavir grubunda görülen virolojik başarısızlıklardan dördünde, bir NRTI RAM gelişmesi tanımlandı. Pozisyon 184'de (n=4) NRTI RAM gelişmesi, baz tedavi şemasında yer alan FTC'ye azalmış duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir.

TITAN çalışmasının 96. hafta analizinde günde iki defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir alan hastalarda virolojik başarısızlık sayısı, günde 2 defa 400/100 mg lopinavir/ritonavir alan hastalardakine göre düşüktü (sırasıyla %13.8'e karşılık %25.6). Günde iki defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir tedavisi uygulananlardaki virolojik başarısızlıklarda, günde 2 defa 400/100 mg lopinavir/ritonavir alan hastalardakine göre daha az sayıda primer (yani majör) PI mutasyonu (sırasıyla 7'ye karşılık 25) ya da NRTI RAM'leri (sırasıyla 4'e karşılık 20) ile PI'ya karşı (sırasıyla 3'e karşılık 17) ya da NRTI(lara) karşı (sırasıyla 4'e karşılık 20) duyarlılık kaybı görüldü.

POWER ve DUET çalışmalarının birleşik analizinde, günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg kullanımında, rebound olarak virolojik başarısızlık yaşayan hastalara ait izolatların %20'sinden fazlasında gelişen aminoasit substitüsyonları V32I, I54L ve L89V olmuştur. İzolatların %10 ile % 20'sinde V11I, I13V, L33F, I50V ve F53L aminoasit substitüsyonları gelişmiştir.

Diğer proteaz inhibitörleriyle in vivo çapraz direnç

ARTEMIS çalışmasında virolojik başarısızlıklardan hiçbirinde diğer PI'lere karşı çapraz direnç gözlenmedi. TITAN çalışmasında günde iki defa 600/100 mg PREZISTA/ritonavir alanların virolojik başarısızlık gösterenlerinden izole edilen virüslerden, başlangıçta darunavire duyarlı olan %8'inin duyarlılığı tedavi sırasında azaldı. Aynı grup hastalarda başlangıçta amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, sakinavir ya da tipranavire %97-100 arasında duyarlı olanlar, PREZISTA/ritonavir tedavisinden sonra da duyarlı olarak kalmıştır.

POWER ve DUET çalışmalarının günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg grubunda rebound nedeniyle virolojik başarısızlık yaşanan hastalardan izole edilen virüslerden, başlangıçta darunavire duyarlı olanların %85'inde tedavi sırasında duyarlılık azalması gelişti. Aynı grup hastada, başlangıçta tipranavire duyarlı olan virüslerin %71'i tedavi sonrası duyarlı kaldı. POWER çalışmasında başlangıçta tipranavire dirençli (FC > 3) hastalar 24.haftada viral yükte -1.38 $\log_{10}$'luk ortalama bir değişiklik göstermiştir.

Diğer PI'larla çapraz-direnç POWER ve DUET çalışmalarında çalışılamamıştır, zira başlangıç virüslerinin çoğu zaten PI'lara dirençliydi. Başlangıçta herhangi bir PI duyarlılığı olmayan hastalar (tipranavir hariç), 24.haftadaki viral yükte -1.57 $\log_{10}$'luk ortalama bir değişiklik göstermiştir.

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

POWER ve DUET çalışmalarındaki günde iki kez 600/100 mg grubunun birleşik analizinde, başlangıçta V11I, V321, L33F, I47V, I50V, I54L veya M, T74P, L76V, I84V veya L89V mutasyonlarından üç veya daha fazlasının varlığı PREZISTA/ritonavir'e azalmış virolojik yanıtla ilişkili bulunmuştur.

Daha önceden tedavi deneyimi olan hastalarda (TITAN), bu mutasyonlardan üç ya da daha fazlası başlangıçta hastaların yalnızca %4'ünde bulunuyordu.

Esas alınan (başlangıçtaki) genotipe* göre ve enfuvirtid kullanımına göre günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg'a yanıt (24.haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/ml): POWER ve DUET çalışmalarının analizi

Başlangıçtaki Mutasyon Sayısı*	**Tümü** % n/N	**ENF kullanım deneyimi olan** % n/N	**ENF kullanım deneyimi olmayan** % n/N
Tüm aralıklar	%45 455/1014	%39 290/741	%60 165/273
0 – 2	%54 359/660	%50 238/477	%66 121/183
3	%39 67/172	%29 35/120	%62 32/52
≥ 4	%12 20/171	%7 10/135	%28 10/36

* PREZISTA/ritonavir'e azalmış virolojik yanıtla ilişkili mutasyonlar (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L veya M, T74P, L76V, I84V veya L89V) listesinden mutasyonların sayıları.

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

Başlangıçtaki darunavir fenotipine göre değerlendirilmiş yanıt oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Veriler klinisyenlere, darunavir tedavi öncesi duyarlılığa dayanan virolojik başarı ihtimali üzerine bilgi vermek için verilmiştir.

Esas alınan (başlangıçtaki) genotipe* göre ve enfuvirtid kullanımına göre günde iki kez PREZISTA/ritonavir 600/100 mg'a yanıt (24.haftada HIV-1 RNA < 50 kopya/ml): POWER ve DUET çalışmalarının analizi

Başlangıçtaki darunavir fenotipi	**Tümü** % n/N	**ENF kullanım deneyimi olan** % n/N	**ENF kullanım deneyimi olmayan** % n/N
Tüm aralıklar	%45 455/1014	%39 290/741	%60 165/273
≤ 10	%55 364/659	%51 244/477	%66 120/182
10 – 40	%29 59/203	%17 25/147	%61 34/56
> 40	%8 9/118	%5 5/94	%17 4/24

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

Pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen klinik çalışma

DELPHI çalışması, PREZISTA/ritonavir kullanımının daha önceden 80 antiretroviral tedavi deneyimi olan HIV-1 enfekte 6 ila 18 yaş arası ve en az 20 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalardaki farmakokinetik, güvenlilik, tolerabilite ve etkililiğini değerlendiren açık-etiketli bir faz-II çalışmadır. Çalışmanın 24'üncü haftasında diğer antiretroviral ajanlarla birlikte PREZISTA/ritonavir alan pediyatrik hastalarda virolojik yanıt değerlendirilmiştir (vücut ağırlığına göre doz önerileri için bölüm 4.2'ye bakınız).

Virolojik yanıt plazma HIV-1 RNA viral yükünde, başlangıçtaki yüke göre en az 1.0 $\log_{10}$ azalma olarak tanımlanmıştır. Başlangıç ortalama plazma HIV-1 RNA 4.64 $\log_{10}$ kopya/ml ve ortalama başlangıç CD4+ hücre sayısı 330 x 10^6 hücre/l'dir (range: 6 ile 1,505 x 10^6 hücre/l).

Çalışmada ritonavir oral çözeltiyi tolere edemedikleri için (örn. tadından iğrenme) tedaviyi bırakma riski olan hastalarda kapsül formülasyonuna geçişe izin verildi. Ritonavir oral çözelti alan 44 hastanın, 23'ünde 100 mg kapsül formülasyonuna geçildi ve vücut ağırlığına göre ayarlanmış doz aşıldı ancak güvenlilikte herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

24. haftada, pediyatrik hastaların %73.8'inde başlangıçtaki değerlere göre en az 1.0 log10 HIV-1 RNA azalması vardı. Pediyatrik hastaların tespit edilemeyecek kadar viral yük azalması olanlarının (< 50 HIV-1 RNA kopya/ml) oranı %50.0 ve HIV-1 RNA kopya/ml oranı 400'den az olanlarının oranı %63.8 idi. Başlangıca göre plazma HIV-1 RNA değerlerindeki ortalama azalma -1.98 log10 kopya/ml kadardı. Başlangıca göre CD4+ hücre sayımı, ortalama 117 x 10^6 hücre/l kadar artmıştır.

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 arttırır.

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 arttırıcı 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 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 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 ^{14}C-darunavir/ritonavir dozundan sonra, uygulanan ^{14}C-darunavir dozunun %79.5'i feçeste ve %13.9'u idrarda yeniden elde edilebilmiştir. Değişime uğramamış darunavir yaklaşık olarak uygulanan dozun feçeste %41.2'sine ve idrarda %7.7'sine karşılık gelmiştir. Darunavirin terminal eliminasyon yarılanma ömrü ritonavir ile kombine edildiğinde yaklaşık 15 saat olarak saptanmıştır.

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

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Geçerli değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Daha önceden tedavi deneyimi olan, 6 ila 18 yaş arası ve en az 20 kg ağırlığındaki 74 pediyatrik hastada ritonavirle kombine olarak uygulanan darunavirin farmakokinetiği, vücut ağırlığına göre uygulanan dozların, PREZISTA/ritonavir tedavisini günde iki defa 600/100 mg dozunda alan erişkinlerdekiyle (bkz. bölüm 4.2) kıyaslanabilir bir darunavir maruziyetine neden olduğunu gösterdi.

Bu pediyatrik popülasyonda ortalama (alt-üst değerler) darunavir AUC_{12h} ve C_{0h} değerleri sırasıyla 63,670 (33,527; 115,360) ng.saat/ml ve 3,888 (1,836; 7,821) ng.saat/ml idi.

Yaşlılar :

HIV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetiği analizinde, PREZISTA farmakokinetiğinin HIV ile enfekte hastalarda (n=12, yaş ≥ 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. Bu farklılık klinik olarak anlamlı değildir.

Böbrek yetmezliği :

^{14}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. Günde iki kez ritonavir ile birlikte uygulanan PREZISTA (600/100 mg) ile yapılan çoklu doz çalışmasında, hafif (Child-Pugh Class A, n=8) ila orta derecede (Child-Pugh Class B, n=8) karaciğer yetmezliği olan kişilerdeki darunavirin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinin sağlıklı kişilerinkiyle kıyaslanabilir olduğu gösterilmiştir. Ciddi karaciğer yetmezliğindeki farmakokinetik parametreleri çalışılmamıştır (*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) 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, 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. Juvenil sıçanlarda, 23 ila 26 günlük yaşa kadar doğrudan darunavir ile dozlanan (20 mg/kg'dan 1.000 mg/kg'a kadar) hayvanların bazılarında konvülsiyonlar gözlenmiştir. Bu yaş aralığında plazma, karaciğer ve beyindeki maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenden önemli ölçüde daha büyüktü. Bu bulgular, darunavir metabolizmasında rol alan CYP450 karaciğer enzimlerinin ontogenine ve kan beyin barıyerinin yeterince gelişmemiş olmasına atfedilmiştir. Yaş olarak 26 günlük juvenil sıçanlardaki 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 kıyaslanabilir olmuştur. İnsan kan beyin engelinin ve karaciğer enzimlerinin gelişim hızı açısından belirsizliklerden dolayı PREZISTA/ritonavir 3 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Darunavir, karsinojenik potansiyel açısından 104 haftaya kadar fare ve sıçanlara oral gavaj ile uygulamayla değerlendirilmiştir. Farelere 150, 450 ve 1000 mg/kg'lık ve sıçanlara 50, 150 ve 500 mg/kg'lık günlük dozlar uygulanmıştır. Hepatosellüler adenoma ve karsinoma insidansındaki doz ile ilişkili artışlar her iki türde de erkek ve dişilerde gözlenmiştir. Tiroid foliküler hücre adenomları erkek sıçanlarda kaydedilmiştir. Darunavir uygulaması, fare ve sıçanlarda herhangi bir diğer malign veya benign neoplazma insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmamıştır. Kemirgenlerde gözlenen hepatosellüler bulguların, insanlarda anlamının sınırlı olacağı düşünülmektedir. Sıçanlara tekrarlanan darunavir uygulaması, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna ve artmış tiroid hormon eliminasyonuna ve insanlarda değil fakat yatkınlığı olan sıçanlarda tiroid neoplazmalarına neden olmuştur. Test edilen en yüksek dozda darunavire sistemik maruziyet (AUC'e dayalı) 0,4- ve 0,7 kat (fareler) ile 0,7 – 1-kat (sıçanlar) arasındaydı, ve insanlarda önerilen terapötik dozlarda (günde iki kez 600/100 mg veya günde bir kez 800/100 mg) gözlenenkilere kıyaslanabilirdi.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz

Koloidal anhidröz silika

Krospovidon

Magnezyum stearat

Poli (vinil alkol) – kısmen hidrolize

Makrogol 3350

Titanyum dioksit (E171)

Talk

Gün batımı sarısı FCF (E110)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

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 şişelerde, polipropilen (PP) çocuk emniyetli kapakla kapatılmış olarak pazara sunulmuştur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

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

Tel: 0.216. 538 20 00

Faks: 0.216. 538 24 99

8. RUHSAT NUMARASI

131/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ