

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita

Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita:

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg darunavir.

Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita:

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir.

Għal-lista sfiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita:

Pilloli kannella fl-isfar, ovali, bikonvessi miksijin b'rita, imnaqqxin b'marka S1 fuq naħa waħda.

Dimensjoni tal-pillola: 17 x 8.5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita:

Pilloli ħomor fil-kannella, ovali, bikonvessi miksijin b'rita, imnaqqxin b'marka S3 fuq naħa waħda.

Dimensjoni tal-pillola: 20 x 10 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Darunavir Krka d.d., mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għall-kura ta' pazjenti b'infezzjoni bil-virus uman tal-immunodeficienza (HIV-1).

Darunavir Krka d.d., mogħti flimkien ma' cobicistat huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għall-kura ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana f' adulti u adolexxenti (b'età ta' 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-anqas 40 kg) (ara sezzjoni 4.2).

Il-pilloli Darunavir Krka d.d. 400 mg u 800 mg jistgħu jintużaw biex jipprovdu skedi ta' għoti ta' doži xierqa għat-trattament ta' infezzjoni ta' HIV-1 f'pazjenti adulti u pedjatriċi minn età ta' 3 snin u b'tal-anqas 40 kg ta' piż tal-ġisem li:

- qatt ma ħadu kura b'antiretrovirali (ART), qabel (ara sezzjoni 4.2).
- jkunu diġà ħadu ART mingħajr ma jkollhom mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs) u li għandhom < 100,000 kopja/ml ta' HIV-1 RNA u għadd ta' ċelluli CD4+ \geq 100 ċelluli x 10⁶/L fil-plażma. Meta wiehed jiddeċiedi li jibda kura b'darunavir f'pazjenti b'ħal dawn li jkunu diġà ħadu kura b'ART qabel ittestjar ġenotipiku għandu jservi ta' gwida għall-użu ta' darunavir (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4, u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn fornitur tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fil-mod kif jikkura l-infezzjoni tal-HIV. Wara li tkun inbdiet terapija b'darunavir, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex

ma jbidlux id-doża, il-forma ta' doża jew iwaqqfu l-kura mingħajr ma jiddiskutu dan mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom.

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala intensifikatur farmakokinetiku. Darunavir jista' għalhekk ikollu kontraindikazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet differenti għall-mediċini li jintużaw flimkien miegħu skont jekk il-prodott jiġix intensifikat b'ritonavir jew cobicistat (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

Požoloġija

Darunavir għandu dejjem jingħata mill-ħalq flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir li jservi ta' intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat jew ritonavir skont il-każ, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament b'darunavir. Cobicistat mhuwiex indikat biex jintuża fl-iskedi ta' għoti darbtejn kuljum jew biex jintuża fil-popolazzjoni pedjatrika b'età anqas minn 12-il sena u piż anqas minn 40 kg.

Dan il-prodott jiġi biss bħala pilloli miksijin b'rita u għalhekk mhuwiex xieraq għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli intatti, pereżempju tfal żgħar. Għal użu f'dawn il-pazjenti, wieħed għandu jiċċekkja jekk hemmx disponibbli formulazzjonijiet aktar xierqa li fihom darunavir.

Pazjenti adulti li qatt ma ħadu ART

L-iskeda ta' għoti rakkomandata hija ta' doża ta' 800 mg darba kuljum li jittiehed flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew ritonavir 100 mg darba kuljum mal-ikel. Il-pilloli Darunavir Krka d.d. 400 mg u 800 mg jistgħu jintużaw biex jipprovdu skedi ta' għoti ta' doża ta' 800 mg darba kuljum.

Pazjenti adulti li diġà ħadu ART

L-iskedi ta' għoti tad-doži rakkomandati huma kif ġej:

- Għal adulti li jkunu diġà ħadu kura b'ART qabel mingħajr rezistenza għal darunavir assoċjata ma' mutazzjonijiet (DRV-RAMs)* u li għandhom $< 100,000$ kopja/ml ta' HIV-1 RNA u għadd ta' ċelluli CD4+ ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$ fil-plażma (ara sezzjoni 4.1), tista' tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doži ta' 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew ritonavir 100 mg darba kuljum mal-ikel. Il-pilloli Darunavir Krka d.d. 400 mg, 800 mg jistgħu jintużaw biex jipprovdu skedi ta' għoti ta' doża ta' 800 mg darba kuljum.
- Fil-pazjenti l-oħra kollha li diġà ħadu ART qabel jew jekk l-ittestjar tal-ġenotip HIV-1 mhuwiex disponibbli, l-iskeda tal-għoti tad-doži rakkomandata hija ta' 600 mg darbtejn kuljum mogħtija ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum mal-ikel. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Darunavir Krka d.d. 600 mg.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Pazjenti pedjatriċi li ma ħadux kura b'ART (3 snin sa 17-il sena u li jiżnu tal-anqas 40 kg)

Il-programm ta' kura rakkomandat hu doża ta' 800 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum li jittiehdu mal-ikel jew 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum li jittiehdu mal-ikel (f'pazjenti adolexxenti ta' 12-il sena u aktar). Jistgħu jintużaw pilloli ta' Darunavir Krka d.d. 400 mg u 800 mg biex tinbena l-iskeda tad-doża ta' 800 mg li tingħata darba kuljum. Id-doża ta' cobicistat li għandha tintuża ma' darunavir fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadha ma' gietx determinata s'issa.

Pazjenti pedjatriċi li għandhom esperjenza ta' trattament b'ART (3 snin sa 17-il sena u li jiżnu tal-anqas 40 kg)

Id-doża ta' cobicistat li għandha tintuża ma' darunavir fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadha ma' gietx determinata s'issa.

L-iskedi ta' doži rakkomandati huma kif ġej:

- F'pazjenti b'esperjenza ta' trattament retrovirali (ART) mingħajr DRV-RAMs* u li għandhom $< 100,000$ kopja/ml ta' HIV-1/RNA fil-plażma u l-għadd ta' ċelluli ta' CD4+ ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$ (ara sezzjoni 4.1) tista' tintuża skeda ta' 800 mg darba kuljum b'100 mg ritonavir darba

kuljum mal-ikel jew 800 mg darba kuljum b'150 mg cobicistat darba kuljum li jittieħdu mal-ikel (f'pazjenti adolexxenti ta' 12-il sena u aktar). Il-pilloli Darunavir Krka d.d. ta' 400 mg u 800 mg jistgħu jintużaw biex jibnu skeda ta' 800 mg li tingħata darba kuljum. Id-doża ta' cobicistat li għandha tintuża ma' darunavir fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadha ma gietx determinata s'issa.

- Fil-pazjenti kollha l-oħra li għandhom esperjenza ta' ART jew kemm-il darba testijiet tal-ġenotip HIV-1 mhumiex disponibbli, l-iskeda tad-doża rakkomandata tinsab fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott pilloli ta' 600 mg ta' Darunavir Krka d.d.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, u L89V

Parir dwar doži li jinqabżu

F'każ li tinqabeż doża ta' darunavir u/jew cobicistat jew ritonavir li tittieħed darba kuljum fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li s-soltu tittieħed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' darunavir u cobicistat jew ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi mnutat wara li jgħaddu iktar minn 12-il siegħa mill-ħin li s-soltu tittieħed, id-doża maqbuża m'għandhiex tittieħed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Din il-gwida hi bbażata fuq il-half-life ta' darunavir fil-preżenza ta' cobicistat jew ritonavir u l-intervall rakkomandat tad-dożaġġ ta' madwar 24 siegħa.

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ħa l-mediċina, għandha tittieħed doża oħra ta' darunavir flimkien ma' cobicistat jew ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk pazjent jirremetti wara aktar minn 4 sigħat minn meta jkun ħa l-mediċina, il-pazjent ma jkollux bżonn jieħu doża oħra ta' darunavir flimkien ma' cobicistat jew ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni akbar fl-età

Informazzjoni limitata hija disponibbli f'din il-popolazzjoni u għalhekk darunavir għandu jintuża b'attenzjoni fil-grupp ta' din l-età (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Darunavir huwa mmetabolizzat permezz tas-sistema epatika. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), madankollu, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-ebda dejta farmakokinetika ma hija disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Indeboliment epatiku serju jista' jwassal għal esponiment ogħla għal darunavir u jgagħal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jiħżien. Għalhekk, darunavir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

Ma hemm bżonn l-ebda aġġustament tad-doża għal darunavir/ritonavir f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Cobicistat ma ġiex studjat f'pazjenti li qed jirċievu d-dijalisi, u, għalhekk, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni għall-użu ta' darunavir/cobicistat f'dawn il-pazjenti.

Cobicistat jinibixxi s-sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli u jista' jikkawża zidiet moderati fil-kreatinina tas-serum u tnaqqis moderat fit-tneħħija tal-kreatinina. Għalhekk, l-użu ta' tneħħija tal-kreatinina bħala stima ta' kemm tiflah ssir eliminazzjoni mill-kliewi tista' tagħti idea żbaljata. Cobicistat bħala intensifikatur farmakokinetiku ta' darunavir għandu, għalhekk, ma jinbediex f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina inqas minn 70 ml/min jekk kwalunkwe waħda mis-sustanzi mogħtija miegħu tkun teħtieġ aġġustament fid-doża abbażi ta' tneħħija tal-kreatinina: eż. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil (bħala fumarate, phosphate jew succinate) jew adefovir dipovoxil.

Għal tagħrif dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir Krka d.d. m'għandux jintuża fi tfal:

- li jkollhom anqas minn 3 snin, minhabba tħassib dwar is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3), jew,
- li jkollhom piż tal-ġisem anqas minn 15-il kg, peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma gietx stabbilita b'għadd suffiċjenti ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Darunavir Krka d.d. li jittiehed ma' cobicistat m'għandux jintuża fi tfal b'età minn 3 snin sa 11-il sena li jiżnu < 40 kg minhabba li d-doża ta' cobicistat li għandha tintuża f'dawn it-tfal għadha ma gietx determinata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ fi tfal ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal darunavir pilloli ta' 600 mg.

Tqala u wara t-twelid

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' darunavir/ritonavir waqt it-tqala u wara t-twelid. Darunavir/ritonavir għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.2).

It-trattament b'darunavir/cobicistat 800/150 mg waqt it-tqala jwassal għal esponiment baxx għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Għalhekk, it-terapija bi darunavir/cobicistat m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li joħorġu tqal waqt it-terapija bi darunavir/cobicistat għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6). Darunavir/ritonavir jista' jitqies bħala alternattiva.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu darunavir ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir fi żmien 30 minuta wara li jkun kielu. It-tip ta' ikel ma jaffettwax l-esponiment għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi Ċ).

Kura fl-istess waqt bi kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali li ġejjin minhabba t-tnaqqis mistenni fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir u cobicistat fil-plażma u l-possibbiltà ta' telf ta' effett terapewtiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tapplika għal darunavir intensifikat b'ritonavir jew b'cobicistat:

Il-prodott li fih lopinavir u ritonavir f'daqqa (ara sezzjoni 4.5).

- L-indutturi qawwija ta' CYP3A rifampicin u l-preparazzjonijiet magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*). L-għoti tagħhom flimkien huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir u cobicistat fil-plażma, li jista' jwassal għal telf ta' effett terapewtiku u żvilupp possibbli ta' reżistenza (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tapplika għal darunavir intensifikat b'cobicistat, mhux meta jkun intensifikat b'ritonavir:

- Darunavir intensifikat b'cobicistat huwa aktar sensitiv għal induzzjoni b'CYP3A minn darunavir intensifikat b'ritonavir. L-użu flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikata, minhabba li dawn jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal cobicistat u darunavir li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku. Indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu eż. carbamazepine, phenobarbital u phenytoin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Darunavir intensifikat b'ritonavir jew b'cobicistat jinibixxi l-eliminazzjoni ta' sustanzi attivi li jiddependu hafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom, li jwassal għal żieda fl-esponiment għall-prodott mediċinali mogħti flimkien miegħu. Għalhekk kura fl-istess waqt bi prodotti mediċinali bħal dawn li l-konċentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' grajjiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja hija kontraindikata (tapplika għal darunavir intensifikat b'ritonavir jew

b'cobicistat). Dawn is-sustanzi attivi jinkludu eż.:

- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine
- colchicine meta jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi u/jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.5)
- derivattivi tal-ergot (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozone, quetiapine, sertindole (ara sezzjoni 4.5)
- triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq (għal attenzjoni dwar midazolam li jingħata b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5)
- sildenafil - meta jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, avanafil
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (ara sezzjoni 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Filwaqt li sopressjoni virali b'terapja antiretrovirali effettiva giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Hija rrakkomadata stima regolari tar-rispons viroloġiku. F'ambjent fejn ikun hemm nuqqas jew telf ta' rispons viroloġiku, għandu jsir ittestjar għar-reżistenza.

Darunavir għandu dejjem jingħata mill-ħalq flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir bħala intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.2). Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat jew ritonavir skont il-każ, għandu, għalhekk, jiġi kkonsultat qabel il-bidu ta' terapja b'darunavir.

Iż-żieda fid-doża ta' ritonavir minn dik rakkommandata f'seazzjoni 4.2 m'affetwatx sinifikament il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir. Mhux irrakkomandat li tibdel id-doża ta' cobicistat jew ritonavir.

Darunavir jintrabat b'mod predominanti mal- α_1 -glikoproteina aċida. Dan l-irbit mal-proteini jiddependi mill-konċentrazzjoni u jindika s-saturazzjoni tal-irbit. Għalhekk spostament ta' proteini ta' prodotti mediċinali li jintrabtu b'mod qawwi mal- α_1 -glikoproteina aċida, ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li diġà ħadu kura b'ART qabel l-għoti ta' doża darba kuljum

Darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'pazjenti li diġà jkunu ħadu kura b'ART qabel m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA $\geq 100,000$ kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ $< 100 \times 10^6/L$ (ara sezzjoni 4.2). Kombinazzjonijiet mal-aħjar skedi ta' għoti ta' dozi fl-isfond (OBRs - *optimised background regimen*) minbarra ≥ 2 NRTIs ma g'ewx studjati f'din il-popolazzjoni. Hija disponibbli dejta limitata f'pazjenti bi grupp ta' HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriki li għandhom anqas minn 3 snin jew li l-piż tal-ġisem tagħhom huwa anqas minn 15-il kg (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

Tqala

Darunavir/ritonavir għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm. Għandha titnuża l-kawtela f'nisa tqal b'mediċini konkomitanti li jistgħu jkomplu jnaqqsu l-esponiment għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

It-trattament b' darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum matul it-tieni u t-tielet trimestru ntwera li jwassal għal esponiment baxx għal darunavir, bi tnaqqis ta' madwar 90% fil-livelli tas- C_{min} (ara sezzjoni 5.2). Livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma' jippovdux rinforz suffiċjenti. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal darunavir jista' jwassal għal falliment viroloġiku u zieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk, it-terapija bi darunavir/cobicistat m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li johorġu tqal waqt it-terapija bi darunavir/cobicistat għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.6). Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jitqies bħala alternattiva.

Anzjani

Minhabba li teżisti informazzjoni limitata dwar l-użu ta' darunavir f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, għandu jkun hemm attenzjoni meta darunavir jiġi amministrat lill-pazjenti akbar fl-età, li tirrifletti il-frekwenza oghla ta' funzjoni mnaqqsa tal-fwied u ta' mard konkomitanti jew terapiji oħra (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=3,063) ta' darunavir/ritonavir, reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, li jistgħu jkunu msehbin ma' deni u/jew livelli ta' transaminases li jogħlew, kienu rrappurtati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u s-Sindrome ta' Stevens-Johnson kienu rrappurtati b'mod rari (< 0.1%), u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati nekrolizi epidermali tossika u reazzjoni akuta ta' b'żieqaq b'materja mifruxa. Darunavir għandu jitwaqqaf immedjatement jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, ugiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selhiet fil-ħalq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

Raxx seħh b'mod aktar komuni f'pazjenti li kienu diġà hadu kura qabel u li jkunu qed jirċievu skeda ta' kura li jkun fiha darunavir/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' pazjenti li jkunu qed jirċievu darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir (ara sezzjoni 4.8).

Darunavir għandu nofs attiv li huwa sulphonamide. Darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li huma magħrufa li għandhom allergija għal sulphonamide.

Tossiċità fil-fwied

Epatite ikkaġunata minn mediċina (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) kienet irrappurtata b'darunavir. Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=3,063) ta' darunavir/ritonavir, l-epatite kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali mħallta b'darunavir/ritonavir. Pazjenti li diġà kellhom disfunzjoni tal-fwied qabel, li jinkludu daww b'epatite B jew Ċ kronika attiva, għandhom riskju akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied li jinkludu reazzjonijiet epatiċi avversi qawwija u li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott, għal dawn il-prodotti mediċinali.

Testijiet xierqa tal-laboratorju għandhom isiru qabel ma tinbeda terapija b'darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt il-kura. Żieda fil-monitoraġġ għal AST/ALT għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li diġà għandhom epatite kronika, ċirrozi, jew f'pazjenti li diġà kellhom livelli għoljin ta' transaminases qabel ma nbdiet il-kura, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' kura b'darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir.

Jekk ikun hemm evidenza ta' disfunzjoni tal-fwied ġdida jew li tmur għall-aġħar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għeja, anoressija, tqalligħ, suffejra, awrina skura, sensittività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir, it-twaqqif tal-kura għal ftit żmien jew għalkollox għandu jiġi kkunsidrat minnufih.

Pazjenti b'kundizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' darunavir ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard serju tal-fwied u għalhekk darunavir huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Minhabba zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħal mal-proteini fil-plażma, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Indeboliment renali

M'hemm bżonn tal-ebda prekawzzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża għal darunavir/ritonavir f'pazjenti b'indeboliment renali. Minhabba li darunavir u ritonavir jehlu ħafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitneħħew b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demm jew id-dijalisi tal-peritonew. Għalhekk m'hemm bżonn tal-ebda prekawzzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Cobicistat ma' ġiex studjat f'pazjenti li qed jirċievu d-dijalisi, għalhekk, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni għall-użu ta' darunavir/cobicistat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Cobicistat inaqqas it-tneħħija stmata tal-kreatinina minhabba inibizzjoni ta' sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli. Dan għandu jittqies jekk darunavir ma' cobicistat jingħata lill-pazjenti li fihom l-istima tat-tneħħija tal-kreatinina tintuża għal aġġustamenti fid-doża ta' prodotti mediċinali mogħtija miegħu (ara sezzjoni 4.2 u l-SmPC ta' cobicistat).

Bħalissa m'hemmx dejta adegwata biex tistma jekk l-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u cobicistat huwiex assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi fil-kliewi meta mqabbla ma' skedi li jinkludu tenofovir disoproxil mingħajr cobicistat.

Pazjenti morda bl-emofilja

Kien hemm rapporti ta' zieda fil-fsada, inkluż ematomi spontanji fil-ġilda u emartrozi f'pazjenti bl-emofilja tat-tip A u B trattati bl-Impedituri ta' Protease. F'xi wħud mill-pazjenti żdiedet l-għotja tal-fattur VIII. F'aktar minn nofs il-każi rrapportati, trattament bl-Impedituri ta' Protease tkompla jew reġa' ġie mogħti jekk it-trattament twaqqaf. Kienet suġġerita relazzjoni kawżali, għalkemm il-mod ta' kif jaħdem għadu ma' ġiex spjegat. Il-pazjenti morda bl-emofilja għandhom, għalhekk, ikunu jafu bil-possibbiltà ta' zieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istat ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosteroid, il-konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti bil-marda tal-HIV avvanzata u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali b'taħlita ta' għadd ta' mediċini (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ifittxu parir mediku jekk ikollhom uġiġġijiet jew ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fil-moviment.

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza tal-immunità serja fiż-żmien meta jinbada t-trattament antiretrovirali b'għadd ta' mediċini (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jurux sintomi jew opportunistiċi li jkun għad fadal li tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji jew sintomi li jaggravaw. Reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati li jiġru b'mod tipiku fl-ewwel ftit gimġat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati jew fokali u pnemonja ikkawżata minn

Pneumocystis jirovecii (li qabel kien maghruf bhala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammtorji ghandhom jigu evalwati u ghandu jinbeda trattament fejn hemm bzonn. Flimkien ma dan, kienu nnutati r-riattivazzjoni ta' herpes simplex u herpes zoster fi studji klinici b' darunavir amministrat flimkien ma' doza baxxa ta' ritonavir.

Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) gew irrappurtati wkoll li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-gdid immuni; madankollu, iz-zmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistghu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Interazzjonijiet ma' prodotti medicinali

Diversi mill-istudji ta' interazzjoni saru b' darunavir moghti b' dozi aktar baxxi mid-dozi rrakkomandati. L-effetti fuq il-prodotti medicinali moghtija flimkien mieghu jistghu ghalhekk jkunu meqjusa inqas milli tabilhaqq huma u jista' jkun indikat monitoragg kliniku tas-sigurtà. Ghal informazzjoni shiha dwar interazzjonijiet ma' prodotti medicinali oħra ara sezzjoni 4.5.

Intensifikatur farmakokinetiku u medicini oħra uzati flimkien mieghu

Darunavir jkollu profili differenti ta' interazzjoni skont jekk is-sustanza hijiex intensifikata b' ritonavir jew cobicistat:

- Darunavir intensifikat b' cobicistat huwa aktar sensitiv ghal induzzjoni minn CYP3A: ghalhekk l-użu ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3), u l-użu flimkien ma' indutturi hfief sa moderati ta' CYP3A mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' darunavir/ritonavir u darunavir/cobicistat flimkien ma' lopinavir/ritonavir, rifampicin u prodotti maghmula mill-hxejjex li fihom St John's wort, *Hypericum perforatum*, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).
- B' kuntrast ma' ritonavir, cobicistat m' ghandux effetti ta' induzzjoni fuq l-enzimi jew il-proteini tat-trasport (ara sezzjoni 4.5). Jekk il-farmakointensifikatur jinbidel minn ritonavir ghal cobicistat, hija mehtiega l-kawtela waqt l-ewwel gimaghtejn ta' kura b' darunavir/cobicistat, b' mod partikolari jekk id-dozi ta' kwalunkwe prodott medicinali li qed jinghata mieghu gew titrati jew aggstati waqt l-użu ta' ritonavir bhala farmakointensifikatur. F' dawn il-każijiet jista' jkun mehtieg tnaqqis fid-doza tal-medicina moghtija flimkien mieghu.

Efavirenz flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jwassal ghal C_{min} ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz ghandu jintuza flimkien ma' darunavir, ghandha tintuza l-iskeda ta' għoti ta' doza ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbejn kuljum. Ara s-Sommarju tal-Karattersitici tal-Prodott għall-pilloli darunavir 600 mg (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjonijiet tal-medicina li kienu ta' periklu għall-hajja u fatali gew irrappurtati f' pazjenti kkurati b' colchicine u impedituri qawwija ta' CYP3A u P-glikoproteina (P-gp; ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti medicinali u forom oħra ta' interazzjoni

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jista' jkun differenti skont jekk jintuza ritonavir jew cobicistat bhala farmakointensifikatur. Ir-rakkomandazzjonijiet moghtija għall-użu ta' darunavir flimkien ma' prodotti medicinali oħra jista' ghalhekk ikun differenti skont jekk darunavir jigix intensifikat b' ritonavir jew cobicistat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), u hija mehtiega l-kawtela wkoll matul l-ewwel darba li tinghata l-kura jekk il-farmakointensifikatur jinbidel minn ritonavir ghal cobicistat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti medicinali li jaffettwaw l-esponiment ghal darunavir (ritonavir bhala farmakointensifikatur)

Darunavir u ritonavir huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti medicinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A ikunu mistennija jzidu t-nehhija ta' darunavir u ritonavir, li jwassal ghal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma u konsegwenza ta' dan dik ta' darunavir, li jwassal ghal telf tal-effett terapewtiku u żvilupp possibbli ta' rezistenza (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Fost l-indutturi ta' CYP3A li huma kontraindikati hemm rifampicin, St John's wort u lopinavir.

L-ghoti ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jinibixxu CYP3A jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' darunavir u ritonavir, li jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. L-ghoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 mhuwiex rrakkomandat u hija meħtieġa l-kawtela, dawn l-interazzjonijiet huma deskritti fit-tabella ta' interazzjoni taħt (eż. indinavir, antifungali azoles bħal clotrimazole).

Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment għal darunavir (cobicistat bħala farmakointensifikatur)

Darunavir u cobicistat huma metabolizzati minn CYP3A, u l-ghoti flimkien ma' indutturi ta' CYP3A jista' għalhekk iwassal għal esponiment inqas minn dak terapewtiku għal darunavir fil-plażma. Darunavir intensifikat b'cobicistat huwa aktar sensitiv għal induzzjoni minn CYP3A milli darunavir intensifikat b'ritonavir: l-ghoti flimkien ta' darunavir/cobicistat ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. St. John's wort, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin) huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi ħfief jew moderati ta' CYP3A (eż. efavirenz, etravirine, nevirapine, fluticasone, u bosentan) mhuwiex irrakkomandat (ara t-tabella ta' interazzjoni taħt).

Għal għoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, japplikaw l-istess rakkomandazzjonijiet irrilevanti jekk darunavir ikunx intensifikat minn ritonavir jew minn cobicistat (ara s-sezzjoni fuq).

Prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati minn darunavir intensifikat b'ritonavir

Darunavir u ritonavir huma impedituri ta' CYP3A, CYP2D6 u P-gp. L-amministrazzjoni flimkien ta' darunavir/ritonavir ma' prodotti mediċinali oħra primarjament metabolizzati minn CYP3A u/jew CYP2D6 jew ittrasporatati minn P-gp tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku oġġa għal prodotti mediċinali bħal dawn, li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom.

Darunavir amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandhomx jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali li jiddependu ħafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom u li liema żieda fl-esponiment sistemiku tagħhom huwa assoċjat ma' grajjiet serji u/jew huwa ta' periklu għall-ħajja (indici terapewtiku stretti) (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' mediċini li għandhom metabolit(i) attiv(i) imsawwar(ra) minn CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' dan(dawn) il-metabolit(i) attiv(i) fil-plażma, bil-possibbiltà li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku tagħhom (ara t-tabella ta' Interazzjoni taħt).

L-effett totali tal-intensifikazzjoni tal-effett farmakokinetiku permezz ta' ritonavir kien bejn wieħed u ieħor żieda ta' 14-il darba fl-esponiment sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' 600 mg darunavir ingħatat mill-ħalq flimkien ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum. Għalhekk darunavir għandu jintuża biss flimkien ma' intensifikatur farmakokinetiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Studju kliniku bl-użu ta' taħlita ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati miċ-ċitokromi CYP2C9, CYP2C19 u CYP2D6 urew żieda fl-attività ta' CYP2C9 u CYP2C19 u impediment fl-attività ta' CYP2D6 fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir, li tista' tkun attribwita għall-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament immetabolizzati minn CYP2D6 (bħal flecainide, propafenone, metoprolol) tista' twassal għal żieda ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jistgħu jżidu jew itawwal l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir ma' prodotti mediċinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C9 (bħal warfarin) u CYP2C19 (bħal methadone) tista' twassal għal esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

Għalkemm l-effett fuq CYP2C8 ġie studjat biss *in vitro*, l-amministrazzjoni ta' darunavir flimkien ma' ritonavir u prodotti mediċinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C8 (bħal paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

Ritonavir jinibixxi t-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3 tal-glikoproteina P, u l-ghoti flimkien ma' sustrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma (eż. dabigatran etexilate, digoxin, statins u bosentan; ara t-Tabella ta' interazzjoni taħt).

Prodotti mediċinali li jistghu jiġu affettwati minn darunavir intensifikat b'cobicistat

Ir-rakkomandazzjonijiet għal darunavir intensifikat b'ritonavir huma adegwati anke għal darunavir intensifikat b'cobicistat għal dawk li huma sustrati ta' CYP3A4, CYP2D6, glikoproteina P, OATP1B1 u OATP1B3 (ara kontraindikazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet ippreżentati fis-sezzjoni fuq).

Cobicistat 150 mg mogħti ma' darunavir 800 mg darba kuljum jintensifika l-parametri farmakokinetiċi b'mod kumparabbli għal ritonavir (ara sezzjoni 5.2).

B'kuntrast ma' ritonavir, cobicistat ma jinduċix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Għal aktar informazzjoni dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Tabella ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

Diversi mill-istudji ta' interazzjoni (indikati b'[#] fit-tabella taħt) saru b'dożi ta' darunavir anqas minn dawk irrakkommandati jew bi skedi ta' għoti differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija). L-effetti fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u jista' jkun indikat monitoraġġ kliniku tas-sigurtà.

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala intensifikatur farmakokinetiku. Darunavir jista' għalhekk ikollu rakkomandazzjonijiet differenti għal mediċini li jingħataw flimkien miegħu skont jekk is-sustanza tkunx intensifikata b'ritonavir jew b'cobicistat. L-ebda studji ta' interazzjoni preżentati fit-tabella ma saru b' darunavir intensifikat b'cobicistat. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw, hliet jekk ikun indikat b'mod speċifiku. Għal aktar informazzjoni dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Interazzjonijiet bejn darunavir/ritonavir u prodotti mediċinali antiretrovirali u li ma humiex antiretrovirali huma elenkati fit-tabella t'hawn taħt. Id-direzzjoni tal-vleġġa għal kull parametru farmakokinetiku hija bbażata fuq il-confidence interval ta' 90% tal-proporzjon ġeometriku medju li jkun fil-medda (↔), taħt il-medda(↓) jew fuq il-medda (↑) minn firxa bejn 80-125% (ma tistax tittiehed stima bħala "ND").

Fit-tabella taħt il-farmakointensifikatur speċifiku huwa speċifikat meta r-rakkomandazzjonijiet ikunu differenti. Meta r-rakkomandazzjoni tkun l-istess għal darunavir meta jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jew ma' cobicistat, jintuża t-terminu "darunavir intensifikat".

Il-lista t'hawn taħt ta' eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhijiex komprensiva u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tittiehed flimkien ma' darunavir għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni marbuta mar-rotta ta' metabolizmu, is-sensiela ta' reazzjonijiet ta' interazzjoni, riskji possibbli, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu dwar l-ghoti tagħhom flimkien.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Impedituri ta' integrase strand transfer</i>		

Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C _{24h} ↓ 38% dolutegravir C _{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Bl-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' dejta farmakokinetika storika	Darunavir intensifikat u dolutegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir	Xi studji kliniċi jissuggerixxu illi raltegravir jista' jikkawża tnaqqis modest fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma.	Fil-preżent l-effett ta' raltegravir fuq il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidherx li huwa klinikament relevanti. Darunavir intensifikat u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' nucleo(s)tide reverse transcriptase (NRTIs)		
Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir intensifikat u didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojta, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li darunavir intensifikat jingħata mal-ikel.
Tenofovir disoproxil 245 mg darba kuljum	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir mill-effett fuq it-trasport b'MDR-1 fit-tubi ż-żgħar tal-kilwa)	Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi tista' tkun indikata meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġà għandhom mard sistemiku jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jiehdu sustanzi nefrotossici. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat inaqas it-tneħħija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tneħħija tal-kreatinina tintuża għal aġġustament fid-doża ta' tenofovir disoproxil.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rrakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' darunavir intensifikat.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rotot differenti tat-tneħħija tal-NRTIs l-oħra, zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, li primarjament jitneħħew mill-kilwa, u abacavir li l-metaboliżmu tiegħu mhux medjat minn CYP450, l-ebda interazzjonijiet ma huma mistennija għal dawn is-sustanzi mediċinali u darunavir intensifikat.	Darunavir intensifikat jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat inaqas it-tneħħija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tneħħija tal-kreatinina tintuża għal aġġustament fid-doża ta' emtricitabine jew lamivudine.
Impedituri tan-non-nucleo(s)tide reverse transcriptase (NNRTIs)		

<p>Efavirenz 600 mg darba kuljum</p>	<p>efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz minn impediment ta' CYP3A) (↓ darunavir minn induzzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Sorveljanza klinika għal tossiċità tas-sistema ċentrali nervuża assoċjata ma' zieda fl-esponiment għal efavirenz tista' tkun indikata meta darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz.</p> <p>Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C_{min} ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz se jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doži ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).</p> <p>L-għoti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Etravirine 100 mg darbtejn kuljum</p>	<p>etravirine AUC ↓ 37% etravirine C_{min} ↓ 49% etravirine C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u etravirine 200 mg darbtejn kuljum jista' jingħata mingħajr aġġustamenti fid-doża.</p> <p>L-għoti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum</p>	<p>nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C_{min} ↑ 47% nevirapine C_{max} ↑ 18% #darunavir: il-konċentrazzjonijiet kienu konsistenti ma' dejta storika (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)</p>	<p>Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.</p> <p>L-għoti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Rilpivirine 150 mg darba kuljum</p>	<p>rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Darunavir intensifikat u rilpivirine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.</p>
<p><i>Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – mingħajr l-għoti addizzjonali ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom[†]</i></p>		
<p>Atazanavir 300 mg darba kuljum</p>	<p>atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔</p>	<p>Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' atazanavir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.</p>

	<p>#darunavir C_{max} ↔</p> <p>Atazanavir: tqabbil ta' atazanavir/ritonavir 300/100 mg darba kuljum ma' atazanavir 300 mg darba kuljum flimkien ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum.</p> <p>Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' atazanavir 300 mg darba kuljum.</p>	<p>Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li teħtiegħ farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).</p>
<p>Indinavir 800 mg darbtejn kuljum</p>	<p>indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{min} ↑ 125% indinavir C_{max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{min} ↑ 44% #darunavir C_{max} ↑ 11%</p> <p>Indinavir: tqabbil ta' indinavir/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum ma' indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg darbtejn kuljum.</p> <p>Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg flimkien ma' indinavir 800 mg darbtejn kuljum.</p>	<p>Meta jintuża flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jista' jkun meħtiegħ aġġustament fid-doża ta' indinavir minn 800 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum f'każ ta' intolleranza.</p> <p>Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li teħtiegħ farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).</p>
<p>Saquinavir 1,000 mg darbtejn kuljum</p>	<p>#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: tqabbil ta' saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg darbtejn kuljum ma' saquinavir/darunavir/ritonavir 1,000/400/100 mg darbtejn kuljum</p> <p>Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg flimkien ma' saquinavir 1,000 mg darbtejn kuljum</p>	<p>Mhuwiex irrakkomandat li tħallat saquinavir ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p> <p>Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li teħtiegħ farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).</p>
<p><i>Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-għoti ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom[†]</i></p>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg darbtejn kuljum</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C_{min} ↑ 23% lopinavir C_{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%[‡] darunavir C_{min} ↓ 51%[‡] darunavir C_{max} ↓ 21%[‡]</p> <p>lopinavir AUC ↔ lopinavir C_{min} ↑ 13% lopinavir C_{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C_{min} ↓ 55%</p>	<p>Minhabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, doži xierqa tat-tahlita ma' għewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat u t-tahlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>

	darunavir C_{max} ↓ 21% ‡ ibbażata fuq valuri tad-doża mhux normalizzati	
ANTAGONISTI TA' CCR5		
Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C_{min} ND maraviroc C_{max} ↑ 129% konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir kienu konsistenti ma' dejta storika	Id-doża ta' maraviroc għandha tkun 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata ma' darunavir intensifikat.
ANTAGONIST TAL-ADRENORICETTUR $\alpha 1$		
Alfuzosin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir huwa mistenni li jżid il- konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' alfuzosin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANESTETIKU		
Alfentanil	Ma ġiex studjat. Il-metaboliżmu ta' alfentanil huwa medjat permezz ta' CYP3A, u fil-fatt jista' jiġi impedit minn darunavir intensifikat.	L-użu flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jehtieg li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u jehtieg monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tiegħu fit-tul jew li ddom ma ssehh.
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid dawn il- konċentrazzjonijiet ta' antiarritmiċi fil- plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' CYP2D6)	Hija mehtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża waħda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C_{min} ND digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P- gp)	Minhabba li digoxin għandu indiċi terapewtiku strett, huwa rrakkomandat li fil-bidu tal-kura tiġi preskritta l-aktar doża baxxa possibbli ta' digoxin f'każ li digoxin jingħata lill-pazjenti li qed jieħdu terapija b' darunavir intensifikat. Id- doża ta' digoxin għandha tiġi ttitrata b' attenzjoni biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jiġi stmat l- istat kliniku globali tal-pazjent.
ANTIBIJOTIKU		
Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C_{min} ↑ 174% clarithromycin C_{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13%	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' darunavir intensifikat.

	<p>#darunavir C_{min} ↑ 1%</p> <p>#darunavir C_{max} ↓ 17%</p> <p>Konċentrazzjonijiet ta' 14-OH-clarithromycin ma kinux b'tali mod li setgħu jiġu identifikati meta ngħata flimkien ma' darunavir/ritonavir. (↑clarithromycin minn impediment ta' CYP3A u x'aktarx minn impediment ta' P-gp)</p>	<p>Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rakkomandata.</p>
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	<p>Ma gēwx studjati. L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant, li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)</p>	<p>L-użu ta' darunavir intensifikat u dawn l-antikoagulanti mhuwiex irrakkomandat.</p>
Dabigatran Ticagrelor	<p>Ma gēwx studjati. L-għoti flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jwassal għal żieda sostanzjali fl-esponiment għal dabigatran jew ticagrelor.</p>	<p>L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dabigatran jew ticagrelor huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
Clopidogrel	<p>Ma gēwx studjati. L-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' darunavir intensifikat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.</p>	<p>L-għoti ta' clopidogrel flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.</p> <p>Huwa rakkomandat l-użu ta' antiplejtlits li ma jiġux affettwata minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).</p>
Warfarin	<p>Ma giex studjat. Konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat.</p>	<p>Huwa rakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata ma' darunavir intensifikat.</p>
ANTIKONVULŻIVI		
Phenobarbital Phenytoin	<p>Ma gēwx studjati. Phenobarbital u phenytoin huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u tal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)</p>	<p>Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' dawn il-medicini.</p> <p>L-użu ta' dawn il-medicini ma' darunavir/cobicistat huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
Carbamazepine 200 mg darbtejn kuljum	<p>carbamazepine AUC ↑ 45%</p> <p>carbamazepine C_{min} ↑ 54%</p> <p>carbamazepine C_{max} ↑ 43%</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir C_{min} ↓ 15%</p> <p>darunavir C_{max} ↔</p>	<p>Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal darunavir/ritonavir. Jekk hemm htieġa li darunavir/ritonavir u carbamazepine jingħataw flimkien, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal każijiet avversi li jisgħu jsehħu li għandhom x'jaqsmu ma' carbamazepine. Il-konċentrazzjonijiet</p>

		<p>ta' carbamazepine għandhom jiġu ssorveljati u d-doża tiegħu għandha tiġi titrata għal rispons adegwat. Fuq bażi tas-sejbiet, id-doża ta' carbamazepine tista' tkun teħtieġ tnaqqis b'25% sa 50% fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir.</p> <p>L-użu ta' carbamazepine ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' clonazepam.
ANTIDEPRESSANTI		
<p>Paroxetine 20 mg darba kuljum</p> <p>Sertraline 50 mg darba kuljum</p> <p>Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone</p>	<p>paroxetine AUC ↓ 39%</p> <p>paroxetine C_{min} ↓ 37%</p> <p>paroxetine C_{max} ↓ 36%</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C_{min} ↔</p> <p>#darunavir C_{max} ↔</p> <p>sertraline AUC ↓ 49%</p> <p>sertraline C_{min} ↓ 49%</p> <p>sertraline C_{max} ↓ 44%</p> <p>#darunavir AUC ↔</p> <p>#darunavir C_{min} ↓ 6%</p> <p>#darunavir C_{max} ↔</p> <p>B'kuntrast ma' din id-dejta għal darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A).</p> <p>L-użu ta' darunavir intensifikat u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)</p>	<p>Jekk jingħataw antidepressanti flimkien ma' darunavir intensifikat, il-mod li bih huwa rakkomandat li dan għandu jsir huwa titrazzjoni tal-antidepressant abbażi ta' stima klinika tar-rispon tal-antidepressant. Barra dan, il-pazjenti li qegħdin fuq doża stabbli ta' dawn l-antidepressanti li jibdedw kura b'darunavir intensifikat, għadhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant.</p> <p>Hija rakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.</p>
ANTIDIJABETIĊI		
Metformin	Ma ġiex studjat. Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretici darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' metformin fil-plażma. (inibizzjoni ta' MATE1)	Sorveljanza b'attenzjoni tal-pazjent u aġġustament tad-doża ta' metformin huwa rakkomandat f'pazjenti li qed jiehdu darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat. (ma japplikax għal darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir)
MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' domperidone flimkien

		ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikat.
ANTIFUNGALI		
Voriconazole	Ma ġiex studjat. Ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450) Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżdiedu jew jonqsu meta jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat. (impediment tal-enzimi CYP450)	Voriconazole m'għandux jingħata ma' darunavir intensifikat hlief jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-mediċina antifungali fil-plażma u posaconazole, isavuconazole, itraconazole jew fluconazole jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	Hija meħtieġa l-kawtela u hija rrakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-ġhoti tagħhom flimkien ikun meħtieġ id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż il-200 mg.
Clotrimazole	Ma ġiex studjat. L-użu sistemiku konkomitanti ta' clotrimazole u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew clotrimazole fil-plażma. darunavir AUC _{24siegħa} ↑ 33% (ibbażat fuq mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni)	
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' colchicine u darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal colchicine. (impediment ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tal-kura b'colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew tal-fwied jekk tkun meħtieġa kura b'darunavir intensifikat. Għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied colchicine ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/Lumefantrine 80/480 mg, 6 doži wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine C _{min} ↑ 126% lumefantrine C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Il-kombinazzjoni ta' darunavir intensifikat u artemether/lumefantrine tista' tintuż mingħajr aġġustamenti fid-doża; madankollu, minhabba ż-żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.

ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin Rifapentine	Ma ġewx studjati. Rifapentine u rifampicin huma indutturi qawwija ta' CYP3A u ntwerew li jikkawżaw tnaqqis kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' impedituri ta' protease oħra, li jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza (induzzjoni tal-enzima CYP450). Waqt provi biex jingheleb it-tnaqqis fl-esponiment billi tiżdied id-doża ta' impedituri ta' protease oħra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.	It-tahlita ta' rifapentine u darunavir intensifikat mhijiex irrakkomandata. It-tahlita ta' rifampicin u darunavir intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C _{min} ** ↑ ND rifabutin C _{max} ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C _{min} ↑ 68% darunavir C _{max} ↑ 39% ** total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina oriġinali + il-metabolit 25-O-desacetyl) Il-pova ta' interazzjoni wriet esponiment sistemiku kuljum għal rifabutin kumparabbli bejn kura bi 300 mg darba kuljum waħdu u b' 150 mg ġurnata iva u oħra le flimkien ma' darunavir/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) b'żieda ta' madwar 10 darbiet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-O-desacetyl-rifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina oriġinali + il-metabolit 25-O-desacetyl) żdiedet b'1.6 drabi aktar, filwaqt li s-C _{max} baqgħet kumparabbli. Hemm nuqqas ta' dejta dwar tqabbil ma' doża ta' riferenza ta' 150 mg darba kuljum. (Rifabutin huwa induttur u substrat għal CYP3A). Żieda fl-esponiment sistemiku għal darunavir kienet osservata meta darunavir mogħti flimkien ma' 100 mg ritonavir inġhata flimkien ma' rifabutin (150 mg ġurnata iva u oħra le).	Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin b'75% mid-doża tas-soltu ta' 300 mg/kuljum (i.e. rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le) u żieda fis-sorveljanza għal każijiet avversi relatati ma' rifabutin hija meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu din it-tahlita flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir. Fil-każ ta' kwistjonijiet ta' sigurtà, żieda itwal fl-intervall ta' bejn id-doži ta' rifabutin u/jew sorveljanza tal-livelli ta' rifabutin għandha tiġi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi ufficjali dwar il-kura xierqa tat-tuberkulozi f'pazjenti infettati bl-HIV. Fuq bażi tal-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir, iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-preżenza ta' rifabutin ma tinħtieġx aġġustament fid-doża ta' darunavir/ritonavir. Fuq bażi ta' mmudellar farmakokinetiku, dan it-tnaqqis ta' 75% fid-dożaġġ japplika wkoll jekk il-pazjenti jirċievu rifabutin f'doži li mhumiex ta' 300 mg/kuljum. L-għoti flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat u rifabutin, mhuwiex irrakkomandat.
ANTINEOPLASTIĊI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antineoplastiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat li jwassal għall-possibbiltà ta' żieda fil-każijiet avversi li s-soltu jkun assoċjati ma' dawn is-sustanzi. Għandu jkun hemm

Everolimus Irinotecan		<p>attenzjoni meta wiehed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' darunavir intensifikat.</p> <p>L-użu flimkien ta' everolimus jew irinotecan u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.</p>
ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti fl-istess waqt ta' darunavir intensifikat u quetiapine hu kontraindikata peress li jista' jżid it-tossicità marbuta ma' quetiapine. Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine fil-plażma jistgħu jwasslu għal koma (ara sezzjoni 4.3).
Perphenazine Risperidone Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindole	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A, CYP2D6 u/jew P-gp)	<p>Jista' jkun mehtieg tnaqqis fid-doża ta' dawn il-mediċini meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat.</p> <p>L-ġhoti flimkien ta' darunavir intensifikat u lurasidone, pimozide jew sertindole huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
IMBLOKKATURI TAR-RIĊETTURI β		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi tar-riċetturi β fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Hija rakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħataw flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi β. Għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur β.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat jista' jkun mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Sorveljanza klinika tal-effetti terapewtiċi u avversi hija rakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat.
KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosteroidi mmetabolizzati primarjament minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Fluticasone: fi studju kliniku fejn kapsuli ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum ingħataw flimkien ma' 50 µg fluticasone propionate mogħti għol-imnieher (4 darbiet kuljum) għal 7 ijiem f'pazjenti b'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti filwaqt li l-livelli intrinsiċi tal-cortisol naqsu b'bejn wiehed u ieħor 86% (90% CI 82 - 89%). Effetti akbar għandhom jkunu mistennija meta fluticasone jingħabed man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppresjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu	<p>L-użu flimkien ta' darunavir intensifikat ma' kortikosteroidi (irrotot kollha tal-ġhoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppresjoni tal-glandoli adrenalni.</p> <p>L-ġhoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rakkomandat hliet jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjat</p>

	<p>qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħibed man-nifs jew li jingħata minn ġol-imnieher. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumiex magħhurfa.</p> <p>Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.</p>	<p>għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi.</p> <p>Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metaboliżmu minn CYP3A eż. beclomethasone għandhom jitqiesu b' mod partikolari għal użu fit-tul.</p>
Dexamethasone (sistemiku)	<p>Ma ġiex studjat. Dexamethasone jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)</p>	Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b' kawtela meta jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	<p>Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma.</p> <p>Bosentan huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew tal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Meta mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata.</p> <p>L-għoti flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat u bosentan mhumiex irrakkomandat.</p>
ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)		
<i>impedituri tal-protease NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>Darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)</p>	L-użu ta' darunavir intensifikat flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B/3)</p>	Mhumiex irrakkomandat li taġti darunavir intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
PRODOTTI TAL-HXEJJEJ		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Ma ġiex studjat. St John's wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir jew il-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)</p>	<p>Darunavir intensifikat m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent ikun diġà qed jiehu St John's wort, waqqaf is-St John's wort u jekk possibbli ċċekkja l-livelli virali.</p> <p>Esponiment għal darunavir (u anke esponiment għal ritonavir) jista' jkun li jżidied malli jitwaqqaf St. John's wort. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-anqas ġimagħtejn wara li titwaqqaf il-kura b' St John's wort.</p>
IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		

Lovastatin Simvastatin	Ma ġewx studjati. Lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom zieda aċċentwata fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat mogħti flimkien ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin 10 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↑ 3-4 drabi aktar atorvastatin C _{min} ↑ ≈5.5-10 drabi aktar atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 drabi aktar # darunavir/ritonavir atorvastatin AUC ↑ 290% ^Ω atorvastatin C _{max} ↑ 319% ^Ω atorvastatin C _{min} ND ^Ω ^Ω b' darunavir/cobicistat 800/150 mg	Meta l-ġhoti ta' atorvastatin u darunavir intensifikat huwa mixtieq, huwa rrakkommandat li tinbada doża ta' atorvastatin ta' 10 mg darba kuljum. Żieda bil-mod il-mod fid-doża ta' atorvastatin tista' tiġi adattata skont ir-rispons kliniku.
Pravastatin Doża waħda ta' 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] zieda sa hames darbiet aktar dehret f' sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-ġhoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir intensifikat, huwa rrakkommandat li tinbada l-aktar doża baxxa ta' pravastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
Rosuvastatin 10 mg darba kuljum	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% ibbażat fuq dejta publikata b' darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] b' darunavir/cobicistat 800/150 mg	Meta jkun meħtieġ l-ġhoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir intensifikat huwa rrakkommandat li tinbada l-aktar doża baxxa ta' rosuvastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
SUSTANZI OĦRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħataw flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RICETTURI H₂		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Darunavir intensifikat jista' jingħataw flimkien ma' antagonisti tar-ricetturi H ₂ mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Cyclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ma ġewx studjati. Esponiment għal dawn l-immunosoppressanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-medicina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-ġhoti tagħhom flimkien. L-użu flimkien ta' everolimus u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkommandat.

AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINGIBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. It-tahlita tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' każijiet kardjovaskulari avversi b'salmeterol li jinkludu l-intervall QT jitwal, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus.
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI/KURA TA' DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI		
Methadone doża individwali fuq firxa minn 55 mg sa 150 mg darba kuljum	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C _{min} ↓ 15% R(-) methadone C _{max} ↓ 24% B'kuntrast ma' dan, darunavir/cobicistat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma (ara l-SmPC ta' cobicistat).	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat. Madankollu, jista' jkun hemm bżonn aġġustament fid-doża ta' methadone meta jingħata b'mod konkomitanti għal perjodu itwal ta' żmien. Għalhekk hija rakkomandata sorveljanza klinika minhabba li l-kura ta' manteniment jista' jkollha bżonn tkun aġġustata f'xi pazjenti.
Buprenorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg darba kuljum	buprenorphine AUC ↓ 11% buprenorphine C _{min} ↔ buprenorphine C _{max} ↓ 8% norbuprenorphine AUC ↑ 46% norbuprenorphine C _{min} ↑ 71% norbuprenorphine C _{max} ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C _{min} ND naloxone C _{max} ↔	Ir-rilevanza klinika taż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' norbuprenorphine ma' gietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rakkomandata
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analġeċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata ma' dawn l-analġeċi.
KONTRACETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum)	drospirenone AUC ↑ 58% ^ε drospirenone C _{min} ND ^ε drospirenone C _{max} ↑ 15% ^ε ethinylestradiol AUC ↓ 30% ^ε ethinylestradiol C _{min} ND ^ε ethinylestradiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε b' darunavir/cobicistat	Meta darunavir jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-possibbiltà ta' iperkalemja.
Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 darba kuljum	AUC ta' ethinylestradiol ↓ 44% ^β C _{min} ta' ethinylestradiol ↓ 62% ^β C _{max} ta' ethinylestradiol ↓ 32% ^β AUC ta' norethindrone ↓ 14% ^β C _{min} ta' norethindrone ↓ 30% ^β C _{max} ta' norethindrone ↔ ^β ^β b' darunavir/ritonavir	Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estrogenu jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estrogenu bhala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza

		tal-estrogenu.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikata.
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)		
Ghall-kura ta' anormalità erettili Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Fi studju ta' interazzjoni [#] , esponiment sistemiku kumparabbli għal sildenafil kien osservat bit-teħid ta' doża unika ta' 100 mg sildenafil waħdu u teħid ta' doża unika ta' 25 mg sildenafil mogħti ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Il-kombinazzjoni ta' avanafil u darunavir intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' impedituri oħra ta' PDE-5 għall-kura ta' anormalità erettili ma' darunavir intensifikat għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakommandata doża waħda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'4 siegħa, doża waħda ta' vardenafil li ma' taqbiżx 2.5 mg f'72 siegħa jew doża waħda ta' tadalafil li ma' taqbiżx 10 mg f'72 siegħa.
Ghall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun Sildenafil Tadalafil	Ma ġewx studjati. L-użu konkomitanti ta' sildenafil jew tadalafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil jew tadalafil fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għadha ma' ġietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun mogħti flimkien ma' darunavir intensifikat. Hemm żieda fil-possibiltà ta' każijiet avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu disturbi fil-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni li ddum għal tul ta' hin u sinkope). Għalhekk l-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-ġhoti ta' tadalafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	[#] darunavir AUC ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Darunavir intensifikat jista' jingħata flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.
SEDATTIVI/IPNOTIČI		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterali) Zoldipem	Ma ġewx studjati. Sedattivi/ipnotiċi huma metabolizzati b'mod estensiv permezz ta' CYP3A. L-ġhoti flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini. Jekk midazolam parenterali jingħata	Hija rrakommandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi.

Midazolam (orali) Triazolam	flimkien ma' darunavir intensifikat huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. Dejta minn użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease, tissuggerixxi żieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma. [#]	Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva (ICU – intensive care unit) jew post jixbhu, li jiżgura sorveljanza klinika mill-qrib u immaniġġar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jitqies aġġustament fid-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam. Darunavir intensifikat flimkien ma' triazolam jew midazolam orali huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikata.
MEDIĊINI UROLOĠIĊI		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

[#] L-istudji saru b'dożi ta' darunavir inqas minn dawk rrakkomandati jew bi skeda ta' għoti ta' dozi differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija).

[†] L-effikaċja u s-sigurtà tal-użu ta' darunavir flimkien ma' 100 mg ritonavir u kwalunkwe PI ta' HIV iehor (eż. (fos)amprenavir u tipranavir) ma ġewx stabbiliti f'pazjenti bl-HIV. Skont linji gwida kurrenti ta' kura, ġeneralment kura b'żewġ impedituri ta' protease mhijiex irrakkomandata.

[‡] L-istudju sar b'tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittiehed deċiżjoni biex jintużaw mediċini antiretrovirali għal kura ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal u konsegwentement biex jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni vertikali tal-HIV lit-tarbija tat-twelid, id-dejta dwar l-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika f'nisa tqal għandhom jiġu kkunsidrati.

M'hemmx studji suffiċjenti u kontrollati tajjeb dwar il-konsegwenzi tat-tqala b'darunavir f'nisa tqal. Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ħziena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlaq jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Darunavir amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandu jintuża fit-tqala biss jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika ir-riskju li jista' jkun hemm.

It-trattament b'darunavir/cobicistat 800/150 mg waqt it-tqala jwassal għal esponiment baxx għal darunavir (ara sezzjonijiet 5.2) li jista' jiġi assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' falliment viroloġiku u żieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV lit-tarbija. Terapija bi darunavir/cobicistat m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li joħorġu tqal waqt it-terapija bi darunavir/cobicistat għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Treddigh

Ma huwiex magħruf jekk darunavir jgħaddix fil-halib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-halib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/għurnata) wassal għal tossiċità. Kemm minhabba l-potenzjal ta' trasmissjoni ta' l-HIV kif ukoll il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jiġu mwissija biex ma jreddgħux fl-ebda ċikustanza jekk ikunu qed jirċievu Darunavir Krka d.d..

Fertilità

L-ebda tagħrif uman m'huwa disponibbli dwar l-effett ta' darunavir fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effett bi trattament ta' darunavir fuq it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Darunavir flimkien ma' cobicistat jew ritonavir m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, kien irrappurtat sturdament f'xi wħud mill-pazjenti waqt trattament b'kors ta' mediċini li kien fihom darunavir flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir u dan għandu jinżamm fil-moħħ meta jiġi kkunsidrat jekk pazjent għandux hila jsuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=2,613 individwu li kienu diġà ħadu kura qabel u li bdew terapija b'darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum), 51.3% tal-individwi hassew mill-anqas reazzjoni avversa waħda. It-tul ta' żmien globali medju ta' kura għall-individwi kien ta' 95.3 ġimghat. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati l-aktar frekwenti fi provi kliniċi jew bħala rapporti spontanji huma dijarea, tqalligh, raxx, uġigh ta' ras u remettar. L-aktar reazzjonijiet frekwenti serji huma insuffiċjenza renali akuta, infart mijokardjali, sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, tromboċitopenija, osteonekrosi, dijarea, epatite u deni.

Fis-96 ġimgha ta' analiżi, il-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'individwi li qatt ma ħadu kura qabel kien jixbah lil dak li jidher b'darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu diġà ħadu kura qabel minbarra t-tqalligh li kien osservat aktar frekwenti f'individwi li qatt ma kienu ħadu kura qabel. Dan kien motivat minn nawsja ta' intensità ħafifa. Ma ġewx identifikati sejbiet oħra ta' sigurtà fil-192 ġimgha ta' analiżi f'individwi li qatt ma ħadu kura qabel li kellhom medja ta' tul ta' kura b'darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ta' 162.5 ġimghat.

Waqt il-Fażi III tal-prova klinika GS-US-216-130 b'darunavir/cobicistat (N=313-il individwu li qatt ma ħadu kura qabel u li kienu diġà ħadu kura qabel), 66.5% tal-individwi kellhom mill-inqas reazzjoni avversa waħda. Il-medja tat-tul ta' żmien ta' kura kienet ta' 58.4 ġimgha. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li ġew irrappurtati kienu dijarea (28%), nawsja (23%), u raxx (16%). Reazzjonijiet avversi serji huma diabetes mellitus, sensitività eċċessiva (għall-mediċina), sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, raxx u rimettar.

Għal informazzjoni dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika ta' l-organi (SOC) u l-kategorija ta' frekwenza. F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

Reazzjonijiet avversi osservati b'darunavir/ritonavir fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-sug

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
mhux komuni	herpes simplex
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
mhux komuni	trombocitopenija, newtrogenija, anemija, lewkopenija
rari	żieda fl-ghadd ta' eosinofili
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensitività eċċessiva (għall-medicina)
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>	
mhux komuni	ipotiroidiżmu, żieda fl-ormon li jistimula it-tirojde fid-demem
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni	dijabete mellitus, ipertriglicerajdimja, iperkolesterolimja, iperlipidimja
mhux komuni	gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, iperglicemija, rezistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-aptit, polidipsja, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demem
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	insomnija
mhux komuni	depressjoni, diżorientament, ansjetà, disturb fl-irqad, holm mhux normali, hmar il-lejl, tnaqqis fil-libido
rari	stat konfużjonali, bidla fil-burdata, irrikwitezza
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni	uġiġh ta' ras, newropatija periferali, sturdament
mhux komuni	letarġija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, heddlja ta' irqad
rari	sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faži tal-irqad
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	
mhux komuni	iperimija konguntivali, ghajn xotta
rari	disturb tal-vista
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
mhux komuni	vertigo
<i>Disturbi fil-qalb</i>	
mhux komuni	infart miokardijaku, angina pectoris, QT tal-elettrokardjogram imtawwal, takikardija
rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	

mhux komuni rari	qtugh ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma rinorea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni hafna komuni mhux komuni rari	dijarea rimettar, tqalligh, uġigh fl-addome, zieda fl-amylase fid-demmm, dispepsja, nefha fl-addome, gass pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite bl-afte, taqligh, ħalq xott, nefha fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, zieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali stomatite, rimettar bid-demmm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni mhux komuni	zieda fl-alanine aminotransferase epatite, epatite ċitolitika, steatozi epatika, epatomegalija, zieda fit-transaminase, zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fil-bilirubin fid-demmm, zieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, zieda fil-gamma-glutamyltransferase
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
komuni mhux komuni rari mhux magħruf	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk anġjoedima, raxx mifruq, dermatite allergika, urtikarja, ekżema, ħmura, iperidrosi, għaraq bil-lejl, alopeċja, akne, ġilda xotta, pigmentazzjoni fid-difer DRESS, sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dematite tas-saborrea, ġerħa fil-ġilda, kserodema nekroliżi epidermali tossika, reazzjoni akuta ta' bżieqaq b' materja mifruqa
<i>Disturbi muskoluskeltriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni rari	mijaġġja, osteonekrozi, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġigh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi, zieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm ebusija muskoloskeletalika, artrite, ebusija tal-ġog
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
mhux komuni rari	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitijażi, zieda fil-kreatinina fid-demmm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja tnaqqis fit-tneħħija renali tal-kreatinina
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	disfunzjoni tal-erezzjoni, ġinekomastja
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	

komuni	astenja, gheja
mhux komuni	deni, uġiġħ fis-sider, edima periferali, telqa mingħajr sinjali ta' mard, thoss is-shana, irritabbiltà, uġiġħ
rari	tkexkix ta' bard, ma thossokx normali, kserożi

Reazzjonijiet avversi osservati b'darunavir/cobicistat f'pazjenti adulti

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
komuni	sensittività eċċessiva (għall-medicina)
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni	anoressija, dijabete mellitus, iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, iperlipidemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	ħolm mhux normali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni hafna	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni hafna	dijarea, nawsja
komuni	rimettar, uġiġħ fl-addome, nefha fl-addome, dispepsja, gass, żieda fil-livell tal-enzimi tal-frixa
mhux komuni	pankreatite akuta
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni	żieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied
mhux komuni	epatite*, epatite ċitolitika*
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>	
komuni hafna	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura, raxx bil-ħakk, raxx mifruħ u dermatite allergika
komuni rari	anġjoedima, ħakk, urtikarja
mhux	reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici*, sindrome ta' Stevens-Johnson*
magħruf	nekroliżi tossika tal-epidermide*, reazzjoni akuta ta' bżieqa b'materja mifruħa*
<i>Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
komuni	mijaġġja
mhux komuni	osteonekrozi*
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	ginekomastrja*
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	gheja
mhux komuni	astenja

<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	żieda fil-livell tal-kreatinina fid-demm

* dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina ma kinux irrappurtati minn esperjenza ta' prova klinika b'darunavir/cobicistat iżda kienu nmutati bil-kura ta' darunavir/ritonavir u jistgħu jiġu mistennija b'darunavir/cobicistat ukoll.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx

Fi provi kliniċi, ir-raxx kien il-biċċa l-kbira ħafif sa moderat, li ħafna drabi seħħ fl-ewwel erba' ġimgħat tal-kura u fieq meta tkomplew jittiehdu aktar dożi. F'kazijiet ta' reazzjoni qawwiya fil-ġilda ara t-twissija f'sezzjoni 4.4. Fi prova b'fergħa waħda li investigat darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum u antiretrovirali oħra 2.2% tal-pazjenti waqqfu l-kura minhabba raxx.

Matul il-programm ta' żvilupp kliniku ta' raltegravir f'pazjenti li jkunu diġà ħadu kura qabel, raxx, irrappurtat mill-kawżalità, ġie osservat b'mod iktar komuni b'korsijiet li kien fihom darunavir/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir/ritonavir. Ir-raxx li kien ikkunsidrat mill-investigatur li kien relatat mal-medicina, seħħ f'rati simili. Ir-rati ta' raxx aġġustati għall-esponiment (il-kawżalità kollha) kienu 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR), rispettivament; u għal raxx relatat mal-medicina kienu 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxx osservat fl-istudji kliniċi kien minn ħafif sa moderat fis-severità u ma rriżultax fit-twaqqif tat-terapija (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet muskuloskeletalri

Żieda f'CPK, uġiġħ fil-muskoli, mijosite u rament rabdomajalozi ġew irrappurtati bl-użu ta' l-Impeiduri ta' Protease, partikolarment meta jittiehdu flimkien ma' l-NRTIs.

Kazijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment magħrufa, marda tal-HIV avanzata jew esponiment fit-tul għal terapija b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali (CART). Il-frekwenza m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV u b'immunodeficijenza serja fil-bidu tat-trattament b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-infezzjonijiet li ma' jurux sintomi jew għal infezzjonijiet opportunistiċi li jkun għad-fadal. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Fsada f'pazjenti li għandhom l-emofilja

Kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada spontanja fil-pazjenti morda bl-emofilja li qed jirċievu Impeiduri ta' Protease antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-istima ta' sigurtà ta' darunavir ma' ritonavir f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq analiżi ta' 48 ġimgħa tad-dejta ta' sigurtà minn tliet provi tal-Fażi II. Il-popolazzjonijiet ta' pazjenti li ġejjin ġew evalwati (ara s-sezzjoni 5.1):

- 80 pazjent pedjatriku infettati b'HIV-1 li kienu diġà ħadu kura b'ART qabel li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u li kienu jiżnu mill-anqas 20 kg li rċievw pilloli darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra.
- 21 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV li kienu diġà ħadu kura b'ART qabel, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu minn 10 kg sa < 20 kg (16-il parteċipant li kienu jiżnu minn 15 kg sa

- < 20 kg) li rċievew darunavir suspensjoni orali ma' doża baxxa ta' ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.
- 12-il pazjent pedjatriku infettat ta' etajiet bejn 12 sa 17-il sena b'HIV-1 li ma kinux ikkurati qabel b'ART u li kienu jiżnu inqas minn 40 kg li rċievew pilloli ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1).

Globalment, il-profil ta' sigurtà f'dawn il-pazjenti pedjatriċi kien jixbah lil dak osservat fil-popolazzjoni adulta.

L-istima ta' sigurtà ta' darunavir ma' cobicistat f'pazjenti pedjatriċi giet evalwata f'adolessenti b'età ta' 12 sa anqas minn 18-il sena, li jiżnu mill-anqas 40 kg permezz tal-prova klinika GS-US-216-0128 (kienu diġà ħadu trattament qabel, sopressi b'mod virologiku, N=7). Analizi tas-sigurtà ta' dan l-istudju f'individwi adolessenti ma identifikat l-ebda tħassib ġdid dwar sigurtà meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' darunavir u cobicistat f'individwi adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ

Fost 1,968 pazjent li kienu ħadu kura qabel u li kienu qed jirċievu darunavir flimkien ma' ritonavir 600 mg/100 mg darbtejn kuljum, 236 pazjent kienu ko-infettati bl-epatite B jew Ċ. Pazjenti ko-infettati kellhom aktar probabbiltà li jkollhom żieda fit-transaminase tal-fwied fil-linja bażi u li tfaċċat minħabba l-kura minn dawk li ma kellhomx epatite virali kronika (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza fil-bnedmin ta' doża eċċessiva akuta b'darunavir flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir hija limitata. Doži uniċi sa' 3,200 mg darunavir bħala mistura waħedha u sa' 1,600 mg ta' pilloli ta' darunavir ma' ritonavir ġew amministrati lil voluntiera b'saħħithom mingħajr l-ebda effetti sintomatiċi ħżiena.

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' darunavir jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' għajjnuna inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Minħabba li darunavir jeħel ħafna mal-proteini tad-demem, huwa improbabbli li d-dijalisi tkun ta' benefiċċju fit-tneħħija tas-sustanza attiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, inibituri tal-protease, Kodiċi ATC: J05AE10.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Darunavir huwa impeditur tad-dimerizzazzjoni u l-attività katalittika tal-HIV-1 protease (K_D ta' $4.5 \times 10^{-12}M$). Huwa selettivament jimpedixxi l-qasma ta' poliproteini Gag-Pol li fihom il-kowd ta' l-HIV fiċ-ċelluli infettati bil-virus, u permezz t'hekk ifixkel il-formazzjoni ta' biċċiet infettivi maturi tal-virus.

Attività antivirali *in vitro*

Darunavir juri attività kontra razez tal-laboratorju u ċelluli puri ta' virusis iżolati klinikament ta' HIV-1 u razez tal-laboratorju ta' HIV-2 f'linji ta' ċelluli T infettati b'mod akut, ċelluli mononukleari periferali tad-demmi umani u makrofaġi/monociti umani b'medjan ta' valuri EC₅₀ minn 1.2 sa 8.5 nM (0.7 sa 5.0 ng/ml). Darunavir juri attività antivirali *in vitro* kontra sezzjoni wiesa' ta' ċelluli puri tal-virusis iżolati primarjament ta' HIV-1 grupp M (A, B, C, D, E, F, G) u grupp O b'valuri EC₅₀ minn < 0.1 to 4.3 nM.

Dawn il-valuri EC₅₀ huma ħafna anqas minn 50% tal-limiti minn 87 µM sa > 100 µM ta' koncentrazzjoni ta' tossiċità ċellulari.

Reżistenza

L-għażla *in vitro* tal-virus reżistenti għal darunavir minn tip ta' HIV-1 li jeżisti fin-natura ħadet fit-tul (> 3 snin). Il-virusis magħżula ma setgħux jikbru fil-preżenza ta' koncentrazzjonijiet ta' aktar minn 400 nM darunavir. Virusis magħżula f'dawn il-kundizzjonijiet u li wrew suxxettibilità mnaqqsa għal darunavir (medda: 23-50 darba) kellhom fihom bejn 2 u 4 sostituzzjonijiet tal-acidu amminiku fil-ġene protease. Is-suxxettibilità mnaqqsa għal darunavir tal-virusis li fiġġew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tiġi spjegata bl-iżvilupp ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

Dejta minn provi kliniċi minn pazjenti li diġà ħadu kura b'ART qabel (prova *TITAN* u l-analiżi miġbura minn *POWER* 1, 2 u 3 u l-provi *DUET* 1 u 2) urew li r-rispons viroloġiku għall-darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir tnaqqas meta 3 RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V u L89V) ta' darunavir jew aktar kienu preżenti fil-linja bażi jew meta dawn il-mutazzjonijiet żviluppaw waqt il-kura.

Il-linja bażi li tiżdied fid-drabi ta' tibdil fl-EC₅₀ (FC) ta' darunavir kienet assoċjata ma' tnaqqis fir-rispons viroloġiku. L-aktar punt baxx u l-oġġla punt ta' waqfien kliniku ta' 10 u 40 kienu identifikati. Iżolati bil-linja bażi ta' FC ≤ 10 huma suxxettibbli; iżolati b' FC > 10 sa 40 għandhom suxxettibilità mnaqqsa, iżolati b'FC > 40 huma reżistenti (ara Riżultati kliniċi).

Virusis meħuda minn pazjenti fuq darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum li kien qed ikollhom falliment viroloġiku minhabba li marru lura għal li kienu u li kienu suxxettibbli għal tipranavir fil-linja bażi baqgħu suxxettibbli għal tipranavir wara l-kura fil-biċċa l-kbira tal-każijiet.

L-aktar rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV reżistenti huma osservati f'pazjenti li qatt ma ħadu kura b'ART qabel li jkunu kkurati għall-ewwel darba b'darunavir flimkien ma' taħlita ta' ART oħra.

It-tabella t'hawn taħt turi l-iżvilupp ta' mutazzjonijiet ta' protease tal-HIV-1 u telf ta' suxxettibilità għall-PIs fil-fallimenti viroloġiċi fl-aħħar tal-provi *ARTEMIS*, *ODIN* u *TITAN*.

	ARTEMIS Ġimgha 192	ODIN Ġimgha 48		TITAN Ġimgha 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=298
Numru totali ta' fallimenti viroloġiċi ^a , n (%)	55 (16.0%)	65 (22.1%)	54 (18.2%)	31 (10.4%)
Persuni li marru lura għal li kienu	39 (11.4%)	11 (3.7%)	11 (3.7%)	16 (5.4%)
Individwi li qatt ma kienu soppressi	16 (4.7%)	54 (18.4%)	43 (14.5%)	15 (5.0%)
Numru ta' individwi b'falliment viroloġiku u ġenotipi fl-aħħar tal-provi f'par mal-linja bażi, li żviluppaw mutazzjonijiet ^b fl-aħħar tal-provi, n/N				
Mutazzjonijiet primarji (magġuri) tal-	0/43	1/60	0/42	6/28

PI PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Numru ta' individwi b'falliment viroloġiku u fenotipi fl-aħħar tal-provi f'par mal-linja bażi, li juru telf ta' suxxettibbiltà għall-PIs fl-aħħar tal-prova meta mqabbla mal-linja bażi, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Algoritmu ċensurat TLOVR mhux-VF ibbażat fuq HIV-1 RNA < 50 kopja/ml, minbarra għal *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopja/ml)

^b IAS-listi tal-USA

Rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV-1 reżistenti ġew osservati f'pazjenti li qatt ma ħadu kura b'ART qabel li kienu kkurati għall-ewwel darba b'darunavir/cobicistat darba kuljum flimkien ma' ART oħra, u f'pazjenti li diġà kienu ħadu kura b'ART qabel mingħajr RAMs għal darunavir li kienu qed jirċievu darunavir/cobicistat flimkien ma' ART oħra. It-tabella taħt turi l-iżvilupp ta' mutazzjonijiet ta' protease ta' HIV-1 u reżistenza għal PIs f'fallimenti viroloġiċi fil-punt finali tal-prova GS-US-216-130.

GS-US-216-130 Ġimgħa 48		
	Pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N=295	Pazjenti li kienu diġà ħadu kura qabel darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N=18
Numru ta' individwi, b'falliment viroloġiku ^a u dejta ta' ġenotip li jiżviluppa mutazzjonijiet ^b , fil-punt finali, n/N		
Mutazzjonijiet primarji (maġġuri) għall-PI RAMs	0/8	1/7
għall-PI	2/8	1/7
Numru ta' individwi, b'falliment viroloġikua u dejta ta' fenotip li juri reżistenza għall-PIs, fil-punt finalic, n/N		
HIV PI		
darunavir	0/8	0/7
amprenavir	0/8	0/7
atazanavir	0/8	0/7
indinavir	0/8	0/7
lopinavir	0/8	0/7
saquinavir	0/8	0/7
tipranavir	0/8	0/7

^a Fallimenti viroloġiċi kienu ddefiniti bħala: qatt ma kienu soppressi: tnaqqis ikkonfermat ta' < 1 log ta' RNA ta' HIV-1 mill-linja bażi u ≥ 50 kopja/ml fil-ġimgħa 8; reġġu ġew lura: < 50 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 segwiti minn RNA ta' HIV-1 ikkonfermat sa ≥ 400 kopja/ml jew zieda kkonfermata ta' > 1 log₁₀ ta' RNA ta' HIV-1 mill-inqas punt; ma komplewx

b' ≥ 400 kopja/ml b'ta' RNA ta' HIV fl-aħħar vista

^b Listi IAS-USA

^c Fil-linja bażi ta' GS-US216-130 il-fenotip ma kienu disponibbli.

Reżistenza inkroċjata

L-FC ta' darunavir kien anqas minn 10 għal 90% minn 3,309 virusis iżolati klinikament reżistenti għal amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir u/jew tipranavir li juri li l-virusis reżistenti għall-maġġoranza tal-PIs jibqgħu suxxettibbli għal darunavir.

Fil-fallimenti viroloġiċi tal-prova *ARTEMIS* l-ebda reżistenza inkroċjata ma' PIs oħra ma kienet osservata. Fil-fallimenti viroloġiċi tal-prova GS-US-216-130 ma kienet osservata l-ebda reżistenza inkroċjata ma' PIs ta' HIV oħra.

Riżultati kliniċi

L-effett ta' intensifikazzjoni farmakokinetika ta' cobicistat fuq darunavir kien evalwat fi studju ta' Fażi I f'individwi f'saħħithom li ngħataw darunavir 800 mg jew ma' cobicistat b'doża ta' 150 mg jew inkella ma' ritonavir b'doża ta' 100 mg darba kuljum. Il-parametri farmakokinetiċi ta' darunavir fl-istat fiss kienu kumparabbli meta kien intensifikat b'cobicistat versus ritonavir. Għal informazzjoni dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Pazjenti adulti

Effikaċja ta' darunavir 800 mg darba kuljum mogħti flimkien ma' 150 mg cobicistat darba kuljum f'pazjenti li qatt ma ħadu kura b'ART u daww li diġà ħadu kura b'ART qabel.

GS-US-216-130 hija prova tal-Fażi III, open-label, b'fergħa waħda biex tistma l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà u l-effikaċja ta' darunavir ma' cobicistat fi 313-il pazjent adult infettat bl-HIV-1 (295 li qatt ma ħadu kura qabel u 18 li diġà kienu ħadu kura qabel). Dawn il-pazjenti rċievew darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum bi skeda fl-isfond ta' 2 NRTIs attivi magħzula mill-investigatur.

Meta pazjenti infettati b'HIV-1 li setgħu jiehdu sehem f'din il-prova ġew eżaminati kellihom ġenotip li ma kien juri l-ebda RAMs għal darunavir u $\geq 1,000$ kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma. It-tabella taħt turi d-dejta ta' effikaċja tal-analiżi tal-ġimgħa 48 mill-prova GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Riżultati fil-Ġimgħa 48</i>	Qatt ma ħadu kura qabel darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum + OBR N=295	Diġà ħadu kura qabel darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum + OBR N=18	L-individwi kollha darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum + OBR N=313
< 50 kopja/ml ^a ta' RNA ta' HIV-1	245 (83.1%)	8 (44.4%)	253 (80.8%)
Medja ta' bidla fil-log ta' RNA ta' HIV-1 mil-linja bażi (kopji log ₁₀ /ml)	-3.01	-2.39	-2.97
Medja ta' bidla fl-għadd taċ-celluli CD4 ⁺ ^b mil-linja bażi	+174	+102	+170

^a Imputazzjonijiet skont l-algorizmu TLOVR

^b Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

Effikaċja ta' darunavir 800 mg darba kuljum amministrat flimkien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum f'pazjenti li qatt ma ħadu kura b'ART qabel

L-evidenza tal-effikaċja ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum hija bbażata fuq l-analiżi ta' dejta ta' 192 ġimgħa mill-prova tal-Fażi III, *randomised*, ikkontrollata, *open-label ARTEMIS* f'pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma' ħadu kura b'ART qabel fejn darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum tqabbel ma' lopinavir/ritonavir 800/200 mg kuljum (mogħti fi skeda ta' darbtejn kuljum jew darba kuljum). Iż-żewġ fergħat użaw skeda fissa fl-isfond li kienet tikkonsisti f'tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum u emtricitabine 200 mg darba kuljum.

It-tabella t'hawn taħt turi d-dejta ta' effikaċja tal-analiżi tat-48 ġimgħa u tas-96 ġimgħa mill-prova *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Ġimgħa 48 ^a			Ġimgħa 96 ^b		
<i>Effetti</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fil-kura (95% CI ta' differenza)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fil-kura (95% CI ta' differenza)

HIV-1 RNA < 50 kopji/ml ^c Il-pazjenti kollha	83.7% (287)	78.3% (271)	5.3% (-0.5; 11.2) ^d	79.0% (271)	70.8% (245)	8.2% (1.7; 14.7) ^d
B ^a HIV-RNA ta' < 100,000 fil-linja bażi	85.8% (194/226)	84.5% (191/226)	1.3% (-5.2; 7.9) ^d	80.5% (182/226)	75.2% (170/226)	5.3% (-2.3; 13.0) ^d
B ^a HIV-RNA ta' ≥ 100,000 fil-linja bażi	79.5% (93/117)	66.7% (80/120)	12.8% (1.6; 24.1) ^d	76.1% (89/117)	62.5% (75/120)	13.6% (1.9; 25.3) ^d
B ^a ghadd taç-ċelluli CD4+ < 200 fil-linja bażi	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2) ^d	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2) ^d
B ^a ghadd taç-ċelluli CD4+ ≥ 200 fil-linja bażi	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2) ^d	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2) ^d
medjan ta' tibdil fl-ghadd taç-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10 ⁶ /L) ^c	137	141		171	188	

^a Dejta bbażata fuq l-analiżi fil-ġimgha 48

^b Dejta bbażata fuq l-analiżi fil-ġimgha 96

^c Imputazzjoni skont l-algorizmu TLOVR

^d Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali għad-differenza fil-% ta' rispons

^e Min ma komplix hija imputazzjoni ta' falliment: pazjenti li waqfu qabel mill-kura huma attribwiti b'bidla ugwali għal 0

In-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku għall-kura b' darunavir/ritonavir, iddefinit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/ml fil-plażma, intwerew (fil-margini ta' 12% ddefinit minn qabel għan-nuqqas ta' inferjorità) kemm għall-popolazzjonijiet b'Intenzjoni Li Tikkura (ITT) kif ukoll għal dawk li kienu kkurati Skont Protokoll (OP) fl-analiżi ta' 48 ġimgha. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati fl-analiżi tad-dejta fis-96 ġimgha ta' kura fil-prova *ARTEMIS*. Dawn ir-riżultati kienu sostnuti għal 192 ġimgha ta' kura fil-prova *ARTEMIS*.

Effikaċja ta' darunavir 800 mg darba kuljum mogħti flimkien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum f'pazjenti li diġà hadu ART.

ODIN hija prova, randomised, open label tal-Fażi III li tqabbel darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li diġà hadu ART b'testijiet li jeżaminaw rezistenza ġenotipka li ma wrew l-ebda RAMs (i.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) għal drunavir u b' eżami li juri HIV-1 RNA > 1,000 kopja/ml. L-analiżi tal-effikaċja huwa bbażat fuq 48 ġimgha ta' kura (ara t-tabella t'hawn taħt). Iż-żewġ fergħat użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-teħid tal-kura (OBR) ta' ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Riżultati	darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=296	Differenza fil-kura (95% CI tad-differenza)
HIV-1 RNA < 50 kopja/ml ^a	72.1% (212)	70.9% (210)	1.2% (-6.1; 8.5) ^b
B ^a HIV-1 RNA (kopja/ml) < 100,000 ≥ 100,000 fil-linja bażi	77.6% (198/255) 35.9% (14/39)	73.2% (194/265) 51.6% (16/31)	4.4% (-3.0; 11.9) -15.7% (-39.2; 7.7)
B ^a ghadd ta' ċelluli CD4+ (x 10 ⁶ /L) ≥ 100	75.1% (184/245) 57.1% (28/49)	72.5% (187/258) 60.5% (23/38)	2.6% (-5.1; 10.3) -3.4% (-24.5; 17.8)

< 100 fil-linja baži			
Bi grupp ta' HIV-1 ġej mill-istess antenat			
Tip B	70.4% (126/179)	64.3% (128/199)	6.1% (-3.4; 15.6)
Tip AE	90.5% (38/42)	91.2% (31/34)	-0.7% (-14.0; 12.6)
Tip C	72.7% (32/44)	78.8% (26/33)	-6.1% (-2.6; 13.7)
Ohrajn ^c	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0; -5.3)
Medja ta' tibdil fl-ġhadd taċ-ċelluli CD4+ mil-linja baži (x 10 ⁶ /L) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputazzjonijiet skont l-algorizmu TLOVR

^b Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-differenza fil-% tar-rispons

^c Gruppi ta' virusis ġejjin mill-istess antenat A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, u CRF06_CPX

^d Differenza fil-medji

^e Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

Fil-ġimġha 48, rispons viroloġiku ddefinit bhala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fil-plażma, b'darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum intwera li ma kienx inferjuri (bil-margini ta' non-inferjorità ta' 12% ddefiniti minn qabel) meta mqabbel ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum kemm għall-popolazzjonijiet ITT kif ukoll OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10⁶/L (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Hija disponibbli dejta limitata f'pazjenti bi grupp ta' virusis HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B.

Pazjenti pedjatriċi

Pazjenti pedjatriċi mill-eta ta' 12 sa < 18-il sena u li jiżnu inqas minn 40 kg li ma ġewx ikkurati b'ART

DIONE hija prova ta' Fazi II b'tikketta tingħaraf li evalwat il-farmakokinetiċi, is-sigurtà, it-tolerabilità u l-effikaċja ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir fi 12-il pazjent infettat b'HIV-1 li ma ġiex ikkurat b'ART u li kellhom minn 12 sa inqas minn 18-il-sena u li kienu jiżnu inqas minn 40 kg. Dawn il-pazjenti rċevew darunavir/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma sustanzi antiretrovirali oħra. Ir-rispons viroloġiku kien infisser bhala tnaqqis fit-tagħbija virali ta' HIV-1 RNA ta' mill-inqas 1.0 log₁₀ kontra l-linja baži ta' riferiment.

DIONE	
<i>Riżultati f'ġimġha 48</i>	darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopji/ml ^a	83.3% (10)
CD4+ bidla perċentwali mil-linja baži ta' riferiment ^b	14
CD4+ bidla medja fl-ġhadd ta' ċelluli mil-linja baži ^b	221
≥ 1.0 log ₁₀ tnaqqis mil-linja baži fit-tagħbija virali fil-plażma	100%

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR.

^b Li ma ntemmx hija imputazzjoni ta' falliment: pazjenti li waqfu qabel iż-żmien huma imputati b'bidla ugwali għal 0.

Fil-prova GS-US-216-0128 ta' Fazi II/III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża ġew evalwati l-effikaċja, s-sigurtà, u l-farmakokinetika ta' darunavir 800 mg u cobicistat 150 mg (mogħtija bhala pilloli separati) u mill-anqas 2 NRTIs f'7 adolexxenti infettati bl-HIV-1 li kienu jiżnu minn tal-anqas 40 kg, li kienu diġà ħadu trattament qabel, soppressi b'mod viroloġiku. Il-pazjenti kienu fuq reġimen antiretrovirali stabbli (għal mill-anqas 3 xhur), li kien

jikkonsisti f' darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir, u flimkien ma' 2 NRTIs. Huma qalbu minn ritonavir għal cobicistat 150 mg darba kuljum u komplew darunavir (N=7) u 2 NRTIs.

Riżultat viroloġiku f'adolessenti li diġà hadu ART qabel, soppressi b'mod viroloġiku f'gimgha 48	
GS-US-216-0128	
Riżultati f'Gimgha 48	Darunavir/cobicistat + mill-anqas 2 NRTIs (N=7)
RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL skont l-Approċ Snapshot tal-FDA	85.7% (6)
Medjan tal-perċentwal ta' bidla f'CD4+ mil-linja bażi ^a	-6.1%
Medjan ta' bidla fl-għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi ^a	-342 ċelluli/mm ³

^a L-ebda imputazzjoni (*data osservata*).

Għal riżultati addizzjonali ta' studji kliniċi f'pazjenti adulti u pedjatriċi li diġà hadu ART, ara s-Sommarju ta' Karatteristiċi tal-Prodott għal pilloli ta' darunavir 600 mg.

Tqala u wara t-twelid

Darunavir/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum jew 800/100 mg darba kuljum) flimkien ma' pjan terapewtiku fl-isfond ġie smat fi prova klinika ta' 36 mara tqila (18 f'kull fergħa) waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala, u wara t-twelid. Ir-rispons viroloġiku nżamm matul il-perjodu tal-istudju fiż-żewġ fergħat. Ma seħhet l-ebda trasmissjoni mill-omm għat-tarbija fit-trabi li twieldu lill-31 individwa li baqgħu fuq it-trattament antiretrovirali sal-ħlas. Ma kien hemm l-ebda sejbiet godda rilevanti b'mod kliniku dwar sigurtà meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' darunavir/ritonavir f'individwi adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-tagħrif farmakokinetiku ta' darunavir amministrat flimkien ma' cobicistat jew ritonavir, ġie evalwat f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esoniment għal darunavir kien oghla fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 milli f'pazjenti b'saħħithom. Iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom tista' tiġi spjegata permezz tal-konċentrazzjonijiet oghla tal-glikoproteina α_1 -acid (AAG) fil-pazjenti infettati bl-HIV-1, li twassal għal aktar twaħħil ta' darunavir mal-AAG fil-plażma u, għalhekk konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma.

Darunavir huwa mmetabolizzat primarjament mis-CYP3A. Cobicistat u ritonavir jimpedixxu CYP3A u permezz ta' hekk iżidu l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma b'mod konsiderevoli.

Għal aktar informazzjoni dwar il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Assorbiment

Darunavir kien assorbit malajr wara amministrazzjoni mill-ħalq. L-oghla konċentrazzjoni ta' darunavir fil-plażma fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir ġeneralment tintlaħaq fi żmien 2.5 – 4.0 sigħat.

Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' doża waħda ta' 600 mg darunavir waħdu kienet ta' bejn wieħed u ieħor 37% u żdiedet għal madwar 82% fil-preżenza ta' 100 mg darbtejn kuljum ritonavir. L-effett ta' titjib farmakokinetiku totali permezz ta' ritonavir kien ta' żieda ta' bejn wieħed u ieħor 14-il darba fl-esponiment sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' darunavir 600 mg ingħatat mill-ħalq flimkien ma' ritonavir f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Meta amministrat mingħajr ikel, il-bijodisponibilità relattiva ta' darunavir fil-preżenza ta' cobicistat

jew doża baxxa ta' ritonavir hija anqas meta mqabbla ma' teħid mal-ikel. Għalhekk il-pilloli darunavir għandhom jittieħdu ma' cobicistat jew ritonavir u mal-ikel. It-tip ta' ikel ma jaffetwax l-esponiment għal darunavir.

Distribuzzjoni

Bejn wieħed u ieħor 95% ta' darunavir huwa mwahħal mal-proteini tal-plażma. Darunavir jeħel primarjament mal-glikoproteina α_1 -acid fil-plażma.

Wara amministrazzjoni fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' darunavir waħdu kien ta' 88.1 ± 59.0 l (Medja \pm SD) u żdied għal 131 ± 49.9 l (Medja \pm SD) fil-preżenza ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum.

Bijotrasformazzjoni

Esperimenti *in vitro* b' mikrosomi tal-fwied uman (HLMs) juru li darunavir jgħaddi primarjament minn metabolizmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat estensivament mis-sistema epatika CYP u kwazi eskusivament mill-isożima CYP3A4. Prova ta' ^{14}C -darunavir f'voluntiera b'saħħithom uriet li l-maġġoranza ta' radjuattività fil-plażma wara doża waħda ta' 400/100 mg darunavir ma' ritonavir kienet minhabba s-sustanza attiva originali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metabolizmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' 400/100 mg ^{14}C -darunavir ma' ritonavir, bejn wieħed u ieħor 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta' ^{14}C -darunavir setgħet tingabar lura mill-ipurgar u l-awrina, rispettivament. L-ammont ta' darunavir mhux mibdul kien ta' bejn wieħed u ieħor 41.2% u 7.7% tad-doża amministrata fl-ippurgar u fl-awrina rispettivament. Il-*half-life* terminali ta' eliminazzjoni ta' darunavir kienet bejn wieħed u ieħor ta' 15-il siegħa meta kien flimkien ma' ritonavir.

It-tneħħija ta' darunavir waħdu (150 mg) wara amministrazzjoni fil-vina u fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir kienet ta' 32.8 l/siegħa u 5.9 l/siegħa rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' darunavir meta ngħata flimkien ma' ritonavir li ttieħed darbtejn kuljum f'74 pazjent tifel/tifla li kienu diġà ħadu kura qabel, li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u kienu jiżnu mill-anqas 20 kg, uriet li d-doži ta' darunavir/ritonavir mogħtija skont il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li jaqbel ma' dak fl-adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetika ta' darunavir flimkien ma' ritonavir li ttieħed darbtejn kuljum f'14-il pazjent pedjatriku li ngħataw il-kura fil-passat, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu mill-inqas 15 kg sa < 20 kg, uriet li dożaġġi bbażati fuq il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma' dak li nkiseb f'adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetiċi ta' darunavir flimkien ma' ritonavir li ttieħed darbta kuljum fi 12-il pazjent pedjatriku mhux ikkurati b'ART, ta' bejn 12 sa < 18-il sena u li kienu jiżnu inqas minn 40 kg, urew li darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum irriżulta f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma' dak miksub f'adulti li rċewew darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum. Għalhekk l-istess dożaġġ darba kuljum jista' jintuża f'adolesxenti li għandhom esperjenza tat-trattament ta' bejn l-etajiet ta' 12-il sena sa < 18-il sena u li jiżnu inqas minn 40 kg mingħajr mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs)* u li għandhom < 100,000 kopja/ml ta' HIV-1 RNA fil-plażma u għadd ta' ċelluli ta' CD4+ ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/\text{L}$ (ara sezzjoni 4.2).

* DRV-RAMs: V111, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Il-farmakokinetika ta' darunavir li ttiehed flimkien ma' ritonavir darba kuljum f' 10 pazjenti pedjatriċi li diġà kienu ħadu kura qabel, li kellhom etajiet minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu mill-inqas 14-il kg sa < 20 kg, uriet li dożaġġi abbażi tal-piż wasslu għal esponiment għal darunavir li kien kumparabbli ma' dak li nkiseb fl-adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Barra dan, l-immudellar farmakokinetiku u s-simulazzjoni farmakokinetika ta' esponimenti għal darunavir f' pazjenti pedjatriċi matul is-snin ta' 3 sa < 18-il sena kkonfermaw l-esponimenti għal darunavir kif kien osservat fl-istudji kliniċi u ppermettew l-identifikazzjoni ta' skedi ta' għoti ta' doži abbażi tal-piż ta' darunavir/ritonavir darba kuljum għal pazjenti pedjatriċi li kienu jiżnu mill-inqas 15-il kg li jew ikunu pazjenti pedjatriċi li ma jkunu qatt ħadu kura b'ART qabel jew li jkunu ħadu kura qabel li ma jkollhomx DRV-RAMs* u li fil-plażma jkollhom < 100,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għadd ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$ ta' CD4+ (ara sezzjoni 4.2).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Il-farmakokinetika ta' darunavir 800 mg mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg f' pazjenti pedjatriċi ġiet studjata f' 7 adolexxenti b'età minn 12 sa anqas minn 18-il sena, li jiżnu mill-anqas 40 kg fl-Istudju GS-US-216-0128. Il-medja ġeometrika tal-esponiment tal-adolexxenti (AUC_{τ} *geometric mean adolescent exposure*) kienet tixxiebah għal darunavir u żdiedet 19% għal cobicistat meta mqabbla ma' esponimenti miksuba fl-adulti li rċievew darunavir 800 mg mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg fl-Istudju GS-US-216-0130. Id-differenza osservata għal cobicistat ma kinitx meqjusa rilevanti b' mod kliniku.

	Adulti fl-Istudju GS-US-216-0130, ġimgħa 24 (Riferenza)^a Medja (%CV) GLSM	Adolexxenti fl-Istudju GS-US-216-0128, jum 10 (Test)^b Medja (%CV) GLSM	Proporzjon GLSM (90% CI) (Test/Riferenza)
N	60 ^c	7	
PK DRV Parametru			
AUC_{τ} (siegħa.ng/mL) ^d	81,646 (32.2) 77,534	80,877 (29.5) 77,217	1.00 (0.79-1.26)
C_{\max} (ng/mL)	7,663 (25.1) 7,422	7,506 (21.7) 7,319	0.99 (0.83-1.17)
C_{τ} (ng/mL) ^d	1,311 (74.0) 947	1,087 (91.6) 676	0.71 (0.34-1.48)
PK COBI Parametru			
AUC_{τ} (siegħa.ng/mL) ^d	7,596 (48.1) 7,022	8,741 (34.9) 8,330	1.19 (0.95-1.48)
C_{\max} (ng/mL)	991 (33.4) 945	1,116 (20.0) 1,095	1.16 (1.00-1.35)
C_{τ} (ng/mL) ^d	32.8 (289.4) 17.2 ^e	28.3 (157.2) 22.0 ^e	1.28 (0.51-3.22)

^a Data PK intensiva ta' Ġimgħa 24 minn individwi li rċievew DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Data PK intensiva ta' Jum 10 minn individwi li rċievew DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N=59 għal AUC_{τ} u C_{τ} .

^d Konċentrazzjoni qabel id-doża (0 siegħa) intużat minflok il-konċentrazzjoni fl-24 siegħa għall-iskopijiet tal-istima tal- AUC_{τ} u C_{τ} fl-Istudju GS-US-216-0128.

^e N=57 u N=5 għal GLSM ta' C_{τ} fl-Istudju GS-US-216-0130 u l-Istudju GS-US-216-0128, rispettivament.

Anzjani

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni f' pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex konsiderevolment differeni fil-medda tal-età (18 sa 75 sena) evalwati f' pazjenti infettati bl-HIV (n=12, età ≥ 65) (ara sezzjoni 4.4). Madanakollu, kien disponibbli tagħrif limitat biss f' pazjenti li kellhom 'il fuq minn 65 sena.

Sess

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni wriet esponiment ftit aktar għoli għal darunavir (16.8%) fin-nisa infettati bl-HIV meta mqabbla mal-irġiel. Id-differenza m'hijiex klinikamnet rilevanti.

Indeboliment renali

Riżultati minn studju ta' bilanċ tal-massa b'¹⁴C-darunavir ma' ritonavir wera li bejn wiehed u ieħor 7.7% tad-doża ta' darunavir amministrata titneħħa fl-awrina mingħajr ma tinbidel.

Għalkemm darunavir ma ġiex studjat fil-pazjenti b'indeboliment renali, analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni wriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex affettwata sinifikament fil-pazjenti infettati bl-HIV u li għandhom indeboliment renali moderat (CrCl bejn 30 - 60 ml/min, n=20) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Darunavir huwa primarjament metabolizzat u eliminat mill-fwied. Fi studju b'doži multipli ta' darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir (600/100 mg) darbtejn kuljum, intwera bil-provi li l-konċentrazzjonijiet totali ta' darunavir fil-plażma f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A, n=8) u moderat (Child-Pugh Klass B, n=8) kienu kumparabbli ma dawk ta' individwi b'saħħithom. Madankollu, konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwahnha mal-proteini kienu bejn wiehed u ieħor 55% (Child-Pugh Klassi A) u 100% (Child-Pugh Klassi B) oghla rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iż-żieda m'hijiex magħrufa għalhekk darunavir għandu jintuża b'attenzjoni. L-effett ta' indeboliment epatiku serju fuq il-farmakokinetika ta' darunavir għadu ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Tqala u wara t-twelid

L-esponiment għal darunavir u ritonavir totali wara t-tehid ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum u darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum bhala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali kien ġeneralment inqas waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid. Madankollu, għal darunavir mhux marbut (i.e. attiv), il-parametri farmakokinetiċi kienu inqas imnaqqsqa waqt it-tqala meta mqabbla ma' wara t-twelid, minhabba żieda fil-proporzjon mhux marbut ta' darunavir waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid.

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 600/100 mg darbtejn kuljum bhala parti minn kors antiretrovirali terapewtiku, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=12)^a	It-tielet trimestru tat-tqala (n=12)	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC _{12-il siegħa} , ng.siegħa/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a n=11 għal AUC_{12-il siegħa}

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 800/100 mg darba kuljum bhala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=17)	It-tielet trimestru tat-tqala (n=15)	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC _{24 siegħa} , ng.siegħa/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C _{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum waqt it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri medji intraindividwali għal C_{max} , $AUC_{12-il\ siegħa}$ u C_{min} ta' darunavir totali kienu 28%, 26% u 26% inqas, rispettivament meta mqabbla ma' wara t-twelid; waqt it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri ta' C_{max} , $AUC_{12-il\ siegħa}$ u C_{min} għal darunavir totali kienu 18%, 16% inqas u 2% oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum waqt it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri medji intraindividwali għal C_{max} , $AUC_{24\ siegħa}$ u C_{min} ta' darunavir totali kienu 33%, 31% u 30% inqas, rispettivament meta mqabbla ma' wara t-twelid; waqt it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri ta' C_{max} , $AUC_{24\ siegħa}$ u C_{min} għal darunavir totali kienu 29%, 32% u 50% inqas, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

It-trattament b' darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum waqt it-tqala jwassal għal esponiment baxx għal darunavir. F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/cobicistat matul it-tieni trimestru tat-tqala, valuri medji fl-istess individwu għas- C_{max} , l- AUC_{24h} u s- C_{min} ta' darunavir totali kienu 49%, 56% u 92% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid; matul it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri tas- C_{max} , l- AUC_{24h} u s- C_{min} ta' darunavir totali kienu 37%, 50% u 89% aktar baxxi rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid. Il-porzjon mhux marbut wkoll tnaqqas b'mod sostanzjali, inkluż tnaqqis ta' madwar 90% fil-livelli tas- C_{min} . Il-kawża prinċipali ta' dawn l-esponimenti baxxi huwa tnaqqis evidenti fl-esponiment għal cobicistat minhabba induzzjoni tal-enzimi assoċjata mat-tqala (ara taħt).

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/cobicistat bid-doża ta' 800/150 mg darba kuljum bhala parti minn skeda antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=7)	It-tielet trimestru tat-tqala (n=6)	Wara t-twelid (6 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=6)
C_{max} , ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
AUC_{24h} , ng.siegħa/mL	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
C_{min} , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

L-esponiment għal cobicistat kien inqas matul it-tqala, bil-possibbiltà li r-rinforz ta' darunavir ikun inqas minn dak li huwa l-aħjar. Matul it-tieni trimestru tat-tqala, is- C_{max} , l- AUC_{24h} , u s- C_{min} ta' cobicistat kienu 50%, 63%, u 83% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid. Matul it-tielet trimestru tat-tqala, is- C_{max} , l- AUC_{24h} , u s- C_{min} ta' cobicistat kienu 27%, 49%, u 83% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji tossikoloġiċi fil-bhejjem saru f'esponimenti sal-livelli ta' esponiment kliniku b'darunavir waħdu fil-ġrieden, il-firien u l-klieb u flimkien ma' ritonavir fil-firien u l-klieb.

Fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta fil-ġrieden, il-firien u l-klieb, kien hemm biss effetti limitati tat-trattament b'darunavir. F'annali gerriema l-organi mimsusa identifikati kienu s-sistema ematopoietika, is-sistema tat-tgħaqid tad-dem, il-fwied u t-tirojde. Tnaqqis varjabbli iżda limitat kien osservat fil-parametri li għandhom x'jaqsmu maċ-ċelluli ħomor tad-dem, flimkien ma' zieda fil-hin parzjali tat-tromboplastin attiv.

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija tal-epatociti, vakwolazzjoni, zieda fl-enzimi tal-fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir waslet għal zieda żgħira fl-effett fuq il-parametri taċ-ċelluli ħomor, tal-fwied, u tat-tirojde u zieda fl-inkidenza ta' fibrozi fl-iżoli tal-frixa (fil-firien irġiel biss) meta mqabbla ma' trattament b'darunavir waħdu. Fil-kelb, l-ebda sejbiet ta' tossiċità maġġuri jew organi mimsusa ma' kienu identifikati sa esponimenti ekwivalenti għal esponiment kliniku fid-doża rakkomandata.

Fi studju li sar fil-firien, in-numru ta' corpora lutea u implantazzjonijiet kienu mnaqqsqa fil-preżenza ta' tossiċità tal-omm. Mill-bqija, ma kienx hemm effetti fuq tghammir u fertilità bi trattament ta' darunavir sa 1,000 mg/kg/ġurnata u b'livelli ta' esponiment anqas minn (AUC- 0.5 drabi) dawk fil-bnedmin fid-doża rakkomandata klinikament. Sa l-istess livelli tad-doża, ma kien hemm l-ebda' teratoġenicità fil-firien u l-fniek bi trattament ta' darunavir waħdu u lanqas fil-ġrieden bi trattament ta' ritonavir flimkien miegħu. Il-livelli ta' esponiment kienu anqas minn dawk bid-doża klinikament rakkomandata fil-bnedmin. Fi stima ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, darunavir ma' jew mingħajr ritonavir, ikkawża tnaqqis għaddieni fiż-żieda fil-piż tal-ġisem tal-frieh qabel il-ftim u kien hemm ftit dewmien sakemm infethu l-ghajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieh li wrew ir-rispons għall-hasda fil-15-il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieh waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieh għas-sustanza attiva mill-halib u/jew tossiċità tal-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażaġh li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità oġhla b'konvulżjonijiet f'xi whud mill-animali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħh kien konsiderevolment oġhla milli fil-firien adulti wara doži komparabbli f' mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t-23 jum ta' hajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx tal-anqas parti minnha, kienet minhabba l-immaturutà tal-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina fl-animali żgħażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mal-kura ma ġew innutati fil-firien żgħażaġh li ngħataw doża ta' 1,000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500mg/kg (doża ripetuta) mill-età ta' 23 sa 50 ġurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma' dawk osservati f'firien adulti.

Minhabba inċertezzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-demmu u l-moħh u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti tfal taħt l-età ta' 3 snin.

Darunavir ġie evalwat għal potenzjal kanċeroġeniku permezz ta' amministrazzjoni b'tubu mill-halq lill-ġrieden u l-firien sa 104 ġimghat. Doži kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u doži ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-incidenti ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx żieda statistikament sinifikanti ta' kwalunkwe neoplażmu beninn jew malinn ieħor fil-ġrieden u l-firien. It-tumuri epatoċellulari u tat-tirojde li ġew osservati fl-animali gerriema huma kkunsidrati ta' rilevanza limitata għall-bnedmin. L-amministrazzjoni ripetuta ta' darunavir lill-firien ikkawżat induzzjoni tal-enzimi epatiċi mikrosomali u żiedet l-eliminazzjoni tal-ormon tat-tirojde, li jippreddisponi lill-firien, iżda mhux lill-bnedmin, għal neoplażmi tat-tirojde. Fl-oġhla doži ittestjati, l-esponimenti sistemici (ibbażati fuq l-AUC) għal darunavir kienu bejn 0.4 darbiet u 0.7 darbiet (ġrieden) u 0.7 darbiet u darba aktar (fil-firien) meta mqabbla ma' dawk osservati fil-bnedmin fid-doži terapewtiċi rakkomandati.

Wara l-amministrazzjoni ta' darunavir għal sentejn f'esponimenti daqs jew anqas mill-esponimenti tal-bnedmin, bidliet fil-kliewi ġew osservati fil-ġrieden (nefrozi) u l-firien (nepatija kronika progressiva).

Darunavir ma kienx mutageniku jew ġenotossiku f'għadd ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* inkluż mutazzjoni batterjali bil-kuntrarju (Ames), aberrazzjoni tal-kromożomi fil-limfoċiti umani u t-test *in vivo* tal-mikronukleju fil-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline

Crospovidone

Hydroxypropylcellulose
Silica, colloidal anhydrous
Silicified microcrystalline cellulose (Cellulose, microcrystalline; Silica, colloidal anhydrous)
Magnesium stearate (E470b)

Rita ta' barra tal-pillola:

Poly(vinyl alcohol)
Macrogol
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide, yellow (E172) – *ghal 400 mg pilloli miksijin b'rita biss*
Iron oxide, red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

400 mg pilloli miksijin b'rita:

Flixxun (HDPE), għeluq tal-PP rezistenti għat-tbagħbis mit-tfal PP b'dessikant:

- 30 pillola: flixxun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 60 pillola: 2 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 90 pillola: 3 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 180 pillola: 6 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita.

800 mg pilloli miksijin b'rita:

Flixxun (HDPE), għeluq tal-PP rezistenti għat-tbagħbis mit-tfal PP b'dessikant:

- 30 pillola: flixxun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 90 pillola: 3 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

400 mg pilloli miksijin b'rita:

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/001
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/002
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/003
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/004

800 mg pilloli miksijin b'rita:

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/009
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/010

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Jannar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka d.d. 600 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pilloli miksijin b'rita kannella fl-orangjo, ovali, bikonvessi, imnaqqxa b'marka S2 fuq naħa waħda. Dimensjoni tal-pillola: 19.5 x 10 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Darunavir Krka d.d., mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għall-kura ta' pazjenti b'infezzjoni bil-virus uman tal-immunodeficienza (HIV-1) (ara sezzjoni 4.2).

Il-pilloli Darunavir Krka d.d. 600 mg jistgħu jintużaw biex jipprovdu skedi ta' għoti ta' doži xierqa (ara sezzjoni 4.2):

- Għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti adulti li digà hadu kura b'antiretrovirali (ART), inkluż dawk li qabel kienu digà ġew ikkurati hafna.
- Għall-kura ta' infezzjoni b'HIV-1 f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 3 snin u li mill-anqas għandhom piż tal-ġisem ta' 15-il kg.

Id-deċiżjoni li jinbeda trattament b'darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandha tittiehed wara li tingħata konsiderazzjoni għaqlija lill-istorja tat-trattament tal-pazjent individwali u l-mudelli ta' tibdiliet ġenetiki assocjati ma' mediċini differenti. Testijiet ġenotipiċi u finotipiċi (fejn disponibbli) u l-istorja tat-trattament għandhom iservu ta' gwida għall-użu ta' darunavir (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn fornitur tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fil-mod kif jikkura l-infezzjoni tal-HIV. Wara li tkun inbdiet terapija b'darunavir, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jbidlux id-doża, il-forma ta' doża jew iwaqqfu l-kura mingħajr ma jiddiskutu dan mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom.

Pożoloġija

Darunavir għandu dejjem jingħata mill-halq flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir li jservi ta' intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għandu, għalhekk, jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament b'darunavir.

Il-pilloli miksijin b'rita Darunavir Krka d.d. 600 mg m'għandhomx jintmagħdu jew jitfarrku. Din il-qawwa mhijiex xierqa għal dożaġġi inqas minn 600 mg. Mhuwiex possibbli li jingħataw id-

dożaġġi pedjatriċi kollha b'dan il-prodott. Hemm disponibbli qawwiet u formulazzjonijiet oħra tal-pillola ta' darunavir.

Pazjenti adulti li diġà ħadu kura b'ART

L-iskeda tal-ġhoti tad-dożi rrakkomandata hija ta' 600 mg darbtejn kuljum mogħtija ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum mal-ikel. Il-pilloli Darunavir Krka d.d. 600 mg jistgħu jintużaw biex tgħaqqad l-iskeda ta' ġhoti ta' doża ta' 600 mg darbtejn kuljum.

Pazjenti adulti li qatt ma ħadu ART

Għal rakkomazzjonijiet f'pazjenti li qatt ma ħadu ART qabel ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Darunavir Krka d.d. pilloli ta' 400 mg u 800 mg.

Pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu kura b'ART qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena u jiżnu mill-anqas 15-il kg)

Id-doża ta' darunavir u ritonavir abbażi tal-piż f'pazjenti pedjatriċi hija pprovduta fit-tabella taħt.

Doża rrakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu kura qabel (minn 3 snin sa 17-il sena) bil-pilloli darunavir u ritonavir^a	
Piż tal-ġisem (kg)	Doża (darba kuljum mal-ikel)
≥ 15 kg sa < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum
≥ 30 kg sa < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum

^a soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 mg/ml

Pazjenti pedjatriċi li diġà ħadu kura b'ART qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena u jiżnu mill-anqas 15-il kg)

Is-soltu jkun irrakkomandat darunavir darbtejn kuljum li jittiehed ma' ritonavir u mal-ikel.

Skeda ta' kura b'doża waħda kuljum ta' darunavir li jittiehed ma' ritonavir u mal-ikel tista' tintuża f'pazjenti li diġà kellhom esponiment għal prodotti mediċinali antiretrovirali iżda li m'għandhomx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs)* u li fil-plażma għandhom <100,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għadd ta' ≥ 100 ċellula x 10⁶/L ta' CD4+.

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Id-doża rrakkomandata ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għal pazjenti tfal hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem u m'għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti (600/100 mg darbtejn kuljum jew 800/100 mg darba kuljum).

Doża rrakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi li diġà ħadu kura qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena) għall-pilloli darunavir u għal ritonavir^a		
Piż tal-ġisem (kg)	Doża (darba kuljum mal-ikel)	Doża (darbtejn kuljum mal-ikel)
≥ 15 kg-< 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum	375 mg darunavir/50 mg ritonavir darbtejn kuljum
≥ 30 kg-< 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum	450 mg darunavir/60 mg ritonavir darbtejn kuljum
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum	600 mg darunavir/100 mg ritonavir darbtejn kuljum

^a b' soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 mg/ml

Għal pazjenti pedjatriċi li diġà ħadu kura b'ART qabel huwa rrakkomandat ittestjar ġenotipiku għall-HIV. Madankollu, meta ttestjar ġenotipiku għall-HIV ma jkunx possibbli, l-iskeda tal-ġhoti ta' doża ta' darunavir/ritonavir darba kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma jkunu ħadu impeditur ta' protease tal-HIV qabel u l-iskeda tal-ġhoti ta' doża darbtejn kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti li jkunu diġà ħadu impeditur tal-protease tal-HIV.

Parir dwar doži li jinqabżu

F'każ li tinqabeż doża ta' darunavir u/jew ritonavir fi żmien 6 sigħat mill-hin li s-soltu tittiehed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' darunavir u ritonavir mal-

ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi nnutat wara li jgħaddu iktar minn 6 sigħat mill-ħin li s-soltu tittiehed, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Din il-gwida hi bbażata fuq il-half-life ta' 15-il siegħa ta' darunavir fil-preżenza ta' ritonavir u l-intervall rakkomandat tad-dożaġġ ta' madwar 12-il siegħa.

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ħa l-mediċina, għandha tittiehed doża oħra ta' darunavir flimkien ma' ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk pazjent jirremetti wara aktar minn 4 sigħat minn meta jkun ħa l-mediċina, il-pazjent ma jkollux bżonn jieħu doża oħra ta' darunavir flimkien ma' ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni akbar fl-età

Informazzjoni limitata hija disponibbli f'din il-popolazzjoni, u għalhekk darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'dan il-grupp ta' età (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Darunavir huwa mmetabolizzat permezz tas-sistema epatika. Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), madankollu, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-ebda dejta farmakokinetika ma hija disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Indeboliment epatiku serju jista' jwassal għal esponiment oġġla għal darunavir u jgħaġġal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jihżien. Għalhekk, darunavir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

Ma hemm bżonn l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali serju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir/ritonavir m'għandux jintuża fi tfal li jkollhom piż tal-ġisem ta' inqas minn 15-il kg peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma gietx stabbilita (ara sezzjoni 5.1). darunavir/ritonavir m'għandux jintuża fi tfal li għadhom m'għalqux it-3 snin minhabba tħassib fuq is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

L-iskeda tad-doża bbażata fuq il-piż għal darunavir u ritonavir hija pprovduta fit-tabelli t'hawn fuq.

Tqala u wara t-twelid

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' darunavir/ritonavir waqt it-tqala u wara t-twelid. Darunavir/ritonavir għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir fi żmien 30 minuta wara li jkunu kielu. It-tip ta' ikel ma jaffettwax l-esponiment għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi C).

L-ġhoti flimkien ta' rifampicin ma' darunavir ma' doża baxxa fl-istess ħin ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien mal-prodott li fih lopinavir u ritonavir flimkien (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' mediċini tal-ħxejjex li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, ma' sustanzi attivi li jiddependu hafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom u li l-koncentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' grajjiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu eż.:

- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine
- colchicine meta jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.5)
- derivattivi tal-ergot (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindole (ara sezzjoni 4.5)
- triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq (għal attenzjoni dwar midazolam li jingħata b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5)
- sildenafil - meta jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, avanafil
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (ara sezzjoni 4.5)
- dabigatran, ticagrelor (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Filwaqt li sopressjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Hija rrakkomadata stima regolari tar-rispons viroloġiku. F'ambjent fejn ikun hemm nuqqas jew telf ta' rispons viroloġiku, għandu jsir ittestjar għar-reżistenza.

Darunavir għandu dejjem jingħata mill-ħalq flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir bħala intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.2). Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel il-bidu ta' terapija bi darunavir.

Iż-zieda fid-doża ta' ritonavir minn dik rakkommandata f'sezzjoni 4.2 m'affetwatx sinifikament il-koncentrazzjonijiet ta' darunavir. Mhux irrakkomandat li tibdel id-doża ta' ritonavir.

Darunavir jintrabat b'mod predominanti mal- α_1 -glikoproteina aċida. Dan l-irbit mal-proteini jiddependi mill-koncentrazzjoni u jindika s-saturazzjoni tal-irbit. Għalhekk spostament ta' proteini ta' prodotti mediċinali li jintrabu b'mod qawwi mal- α_1 -glikoproteina aċida, ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li diġà ħadu kura b'ART qabel għoti ta' darba kuljum

Darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'pazjenti li diġà jkunu ħadu kura b'ART qabel m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA $\geq 100,000$ kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ $< 100 \times 10^6/L$ (ara sezzjoni 4.2). Kombinazzjonijiet mal-aħjar skedi ta' għoti ta' doži fl-isfond (OBRs - *optimised background regimen*) minbarra ≥ 2 NRTIs ma' gewx studjati f'din il-popolazzjoni. Hija disponibbli dejta limitata f'pazjenti bi grupp ta' HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir mhuwiex irakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriki li għandhom anqas minn 3 snin jew li l-piż tal-gisem tagħhom huwa anqas minn 15 kg (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

Tqala

Darunavir/ritonavir għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm. Għandha titnuża l-kawtela f'nisa tqal b'mediċini konkomitanti li jistgħu jkomplu jnaqqsu l-esponiment għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

Persuni akbar fl-età

Minhabba li teżisti informazzjoni limitata dwar l-użu ta' darunavir f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, għandu jkun hemm attenzjoni meta darunavir jiġi amministrat lill-pazjenti akbar fl-età, li tirrifletti il-frekwenza oġġla ta' funzjoni mnaqqsa tal-fwied u ta' mard konkomitanti jew terapiji oħra (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=3,063) ta' darunavir/ritonavir, reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, li jistgħu jkunu imsejbin ma' deni u/jew livelli ta' transaminases li jogħlew, kienu rrapportati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u s-Sindrome ta' Stevens-Johnson kien irrappurtat b'mod rari (< 0.1%), u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati nekroliżi epidermali tossika u reazzjoni akuta ta' b'żieqaq b'materja mifruxa. Darunavir għandu jitwaqqaf immedjatement jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selhiet fil-halq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

Raxx seħħ b'mod aktar komuni f'pazjenti li kienu diġà hadu kura qabel u li jkunu qed jirċievu skeda ta' kura li jkun fiha darunavir/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' pazjenti li jkunu qed jirċievu darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir (ara sezzjoni 4.8).

Darunavir għandu nofs attiv li huwa sulphonamide. Darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li huma magħrufa li għandhom allergija għal sulphonamide.

Tossiċità fil-fwied

Epatite ikkaġunata minn mediċina (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) kienet irrappurtata b'darunavir. Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=3,063) ta' darunavir/ritonavir, l-epatite kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali mħallta b'darunavir/ritonavir. Pazjenti li diġà kellhom disfunzjoni tal-fwied qabel, li jinkludu dawk b'epatite B jew Ċ kronika attiva, għandhom riskju akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied li jinkludu reazzjonijiet epatici avversi qawwija u li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott, għal dawn il-prodotti mediċinali.

Testijiet xierqa tal-laboratorju għandhom isiru qabel ma tinbeda terapija b'darunavir/ritonavir u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt il-kura. Żieda fil-monitoraġġ għal AST/ALT għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li diġà għandhom epatite kronika, ċirrozi, jew f'pazjenti li diġà kellhom livelli għoljin ta' transaminases qabel ma nbdiel il-kura, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' kura b'darunavir/ritonavir.

Jekk ikun hemm evidenza ta' disfunzjoni tal-fwied ġdida jew li tmur għall-aġġar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għeja, anoressija, tqalligh, suffeja, awrina skura, sensitività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw darunavir/ritonavir, it-twaqqif tal-kura għal ftit żmien jew għalkollox għandu jiġi kkunsidrat minnufih.

Pazjenti b'kundizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' darunavir ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard serju tal-fwied u għalhekk darunavir huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Minhabba zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħal mal-proteini fil-plażma, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Indeboliment renali

M'hemm bżonn ta' l-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża ta' darunavir/ritonavir f'pazjenti b'indeboliment renali. Minhabba li darunavir u ritonavir jehlu ħafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitneħħew b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demm jew id-dijalisi tal-peritonew. Għalhekk m'hemm bżonn tal-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doži f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti morda bl-emofilja

Kien hemm rapporti ta' zieda fil-fsada, inkluż ematomi spontanji fil-ġilda u emartrozi f'pazjenti bl-emofilja tat-tip A u B trattati bl-Impedituri ta' Protease. F'xi wħud mill-pazjenti żdiedet l-għotja tal-fattur VIII. F'aktar minn nofs il-każi rrapportati, trattament bl-Impedituri ta' Protease tkompla jew reġa' ġie mogħti jekk it-trattament twaqqaf. Kienet sugġerita relazzjoni kawżali, għalkemm il-mod ta' kif jaħdem għadu ma ġiex spjegat. Il-pazjenti morda bl-emofilja għandhom, għalhekk, ikunu jafu bil-possibbiltà ta' zieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosteroid, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti bil-marda tal-HIV avvanzata u/jew esponiment fit-tul għal terapija antiretrovirali b'taħlita ta' għadd ta' mediċini (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ifittxu parir mediku jekk ikollhom uġiġġijiet jew ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fil-moviment.

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza tal-immunità serja fiż-żmien meta jinbada t-trattament antiretrovirali b'għadd ta' mediċini (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jurux sintomi jew opportunistiċi li jkun għad fadal li tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji jew sintomi li jaggravaw. Reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati li jiġru b'mod tipiku fl-ewwel ftit gimġat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati jew fokali u pnemonja ikkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u għandu jinbada trattament fejn hemm bżonn. Flimkien ma dan, kienu nnutati r-riattivazzjoni ta' herpes simplex u herpes zoster fi studji kliniċi b'darunavir amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Prodotti mediċinali li ma jaqblux ma' dan il-prodott

Diversi mill-istudji ta' interazzjonijiet saru b'doża ta' darunavir anqas minn dik rakkommandata. L-effetti fuq prodotti mediċinali amministrati flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru

huwa u monitoraġġ kliniku tas-sigurtà jista' jkun indikat. Għal informazzjoni shiha dwar prodotti mediċinali li ma jaqblux ma' dan il-prodott ara sezzjoni 4.5.

Efavirenz flimkien ma' darunavir intensifikat darba kuljum jista' jwassal għal C_{min} ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz għandu jintuża flimkien ma' darunavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doża ta' darunavir /ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjonijiet tal-mediċina li kienu ta' periklu għall-ħajja u fatali ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'colchicine u impedituri qawwija ta' CYP3A u P-glikoproteina (P-gp; ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali u forom ohra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati minn darunavir intensifikat b'ritonavir

Darunavir u ritonavir huma impedituri ta' CYP3A, CYP2D6 u P-gp. L-amministrazzjoni flimkien ta' darunavir/ritonavir ma' prodotti mediċinali ohra primarjament metabolizzati minn CYP3A u/jew CYP2D6 jew ittrasportati minn P-gp tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku oġġla għal mediċini bħal dawn, li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi.

L-għoti ta' darunavir/ritonavir flimkien ma' mediċini li għandhom metabolit(i) attiv(i) imsawwar(ra) minn CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' dan(dawn) il-metabolit(i) attiv(i) fil-plażma, bil-possibbiltà li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku tagħhom (ara t-tabella ta' Interazzjoni taħt).

Darunavir amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandhomx jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali li jiddependu ħafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom u li liema zieda fl-esponiment sistemiku tagħhom huwa assoċjat ma' grajjiet serji u/jew huwa ta' periklu għall-ħajja (indici terapewtiku strett) (ara sezzjoni 4.3).

L-effett totali tal-intensifikazzjoni tal-effett farmakokinetiku permezz ta' ritonavir kien bejn wieħed u iehor zieda ta' 14-il darba fl-esponiment sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' 600 mg darunavir ingħatat mill-ħalq flimkien ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum. Għalhekk darunavir għandu jintuża biss flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir biex jintensifika l-effett farmakokinetiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Studju kliniku bl-użu ta' tahlita ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati miċ-ċitokromi CYP2C9, CYP2C19 u CYP2D6 urew zieda fl-attività ta' CYP2C9 u CYP2C19 u impediment fl-attività ta' CYP2D6 fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir, li tista' tkun attribwita għall-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament immetabolizzati minn CYP2D6 (bħal flecainide, propafenone, metoprolol) tista' twassal għal zieda ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jistgħu jżidu jew itawwlu l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C9 (bħal warfarin) u CYP2C19 (bħal methadone) tista' twassal għal esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

Għalkemm l-effett fuq CYP2C8 ġie studjat biss *in vitro*, l-amministrazzjoni ta' darunavir flimkien ma' ritonavir u prodotti mediċinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C8 (bħal paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

Ritonavir jinibixxi t-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3 tal-glikoproteina P, u l-għoti flimkien ma' sustrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jwassal għal zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma (eż. dabigatran etexilate, digoxin, statins u bosentan; ara t-Tabella ta' interazzjoni taħt).

Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment ta' darunavir/ritonavir

Darunavir u ritonavir huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A jkunu mistennija li jżidu t-tneħħija ta' darunavir u ritonavir bir-riżultat ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' darunavir u ritonavir fil-plażma (eż. rifampicin, St John's wort, lopinavir). L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jimpedixxu CYP3A jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' darunavir u ritonavir u jistgħu jwasslu għal konċentrazzjonijiet oghla ta' darunavir u ritonavir fil-plażma (eż. indinavir, antifungali azoles bħal clotrimazole). Dawn l-interazzjonijiet huma deskritti fit-tabella ta' interazzjonijiet hawn taħt.

Tabella ta' interazzjoni

Interazzjonijiet bejn darunavir/ritonavir u prodotti mediċinali antiretrovirali u li ma humiex antiretrovirali huma elenkati fit-tabella t'hawn taħt. Id-direzzjoni tal-vleġġa għal kull parametru farmakokinetiku hija bbażata fuq il-confidence interval ta' 90% tal-proporzjon ġeometriku medju li jkun fil-medda (\leftrightarrow), taħt il-medda (\downarrow) jew fuq il-medda (\uparrow) minn firxa bejn 80-125% (ma tistax tittiehed stima bħala "ND").

Diversi mill-istudji ta' prodotti mediċinali li ma jaqblux mal-prodott (indikati b'[#] tabella hawn taħt) saru b'doži ta' darunavir anqas minn dawk irrakkomandati jew b'għoti tad-doża b'mod differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija). L-effetti fuq prodotti mediċinali amministrati flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u monitoraġġ kliniku tas-sigurtà jista' jkun indikat.

Il-lista t'hawn taħt ta' eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhijiex komprensiva u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tittiehed flimkien ma' darunavir għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni marbuta mar-rotta ta' metabolizmu, is-sensiela ta' reazzjonijiet ta' interazzjoni, riskji possibbli, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu dwar l-għoti tagħhom flimkien.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien
ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Impedituri ta' integrase strand transfer</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC \downarrow 22% dolutegravir C _{24h} \downarrow 38% dolutegravir C _{max} \downarrow 11% darunavir \leftrightarrow * * Bl-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' dejta farmakokinetika storika	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dolutegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir	Xi studji kliniċi jissuggerixxu illi raltegravir jista' jikkawża tnaqqis modest fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma.	Fil-preżent l-effett ta' raltegravir fuq il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidherx li huwa klinikament relevanti. Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<i>Impedituri ta' nucleo(s)tide reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC \downarrow 9% didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} \downarrow 16% darunavir AUC \leftrightarrow darunavir C _{min} \leftrightarrow	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojta, għalhekk huwa

	darunavir C_{max} ↔	għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li darunavir/ritonavir jingħataw mal-ikel.
Tenofovir disoproxil 245 mg darba kuljum	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C_{min} ↑ 37% tenofovir C_{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C_{min} ↑ 24% #darunavir C_{max} ↑ 16% (↑ tenofovir mill-effett fuq it-trasport b'MDR-1 fit-tubi ż-żgħar tal-kilwa)	Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi tista' tkun indikata meta darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġà għandhom mard sistemiku jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jiehdu sustanzi nefrotossiċi.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rrakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' darunavir b'doża baxxa ta' ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rotot differenti tat-tnehhija tal-NRTIs l-oħra, zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, li primarjament jitnehhew mill-kilwa, u abacavir li l-metaboliżmu tiegħu mhux medjat minn CYP450, l-ebda interazzjonijiet ma huma mistennija għal dawn is-sustanzi mediċinali u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża.
<i>Impedituri tan-non-nucleo(s)ide reverse transcriptase (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg darba kuljum	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C_{min} ↑ 17% efavirenz C_{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C_{min} ↓ 31% #darunavir C_{max} ↓ 15% (↑ efavirenz minn impediment ta' CYP3A) (↓ darunavir minn induzzjoni ta' CYP3A)	Sorveljanza klinika għal tossiċità tas-sistema ċentrali nervuża assoċjata ma' zieda fl-esponiment għal efavirenz tista' tkun indikata meta darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz. Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C_{min} ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz se jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doži ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).
Etravirine 100 mg darbtejn kuljum	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C_{min} ↓ 49% etravirine C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u etravirine 200 mg darbtejn kuljum jista' jingħata mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Nevirapine	nevirapine AUC ↑ 27%	Darunavir mogħti flimkien ma' doża

200 mg darbtejn kuljum	nevirapine C_{\min} ↑ 47% nevirapine C_{\max} ↑ 18% #darunavir: il-konċentrazzjonijiet kienu konsistenti ma' dejta storika (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)	baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Rilpivirine 150 mg darba kuljum	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C_{\min} ↑ 178% rilpivirine C_{\max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{\min} ↓ 11% darunavir C_{\max} ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' rilpivirine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – mingħajr l-ghoti addizzjonali ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom[†]		
Atazanavir 300 mg darba kuljum	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{\min} ↑ 52% atazanavir C_{\max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{\min} ↔ #darunavir C_{\max} ↔ Atazanavir: tqabbil ta' atazanavir/ritonavir 300/100 mg darba kuljum ma' atazanavir 300 mg darba kuljum flimkien ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum. Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' atazanavir 300 mg darba kuljum.	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' atazanavir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Indinavir 800 mg darbtejn kuljum	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C_{\min} ↑ 125% indinavir C_{\max} ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C_{\min} ↑ 44% #darunavir C_{\max} ↑ 11% Indinavir: tqabbil ta' indinavir/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum ma' indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg darbtejn kuljum. Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg flimkien ma' indinavir 800 mg darbtejn kuljum.	Meta jintuża flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' indinavir minn 800 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum f'każ ta' intolleranza.
Saquinavir 1,000 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{\min} ↓ 42% #darunavir C_{\max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{\min} ↓ 18% saquinavir C_{\max} ↓ 6% Saquinavir: tqabbil ta' saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg darbtejn kuljum ma'	Mhuwiex irrakkomandat li tħallat saquinavir ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

	saquinavir/darunavir/ritonavir 1,000/400/100 mg darbtejn kuljum Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg flimkien ma' saquinavir 1,000 mg darbtejn kuljum	
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-għoti ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom[†]		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C _{min} ↑ 23% lopinavir C _{max} ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38% [‡] darunavir C _{min} ↓ 51% [‡] darunavir C _{max} ↓ 21% [‡]	Minhabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, doži xierqa tat-taħlita ma' ġewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u t-taħlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg darbtejn kuljum	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] ibbażata fuq valuri tad-doża mhux normalizzati	
ANTAGONISTI TA' CCR5		
Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir kienu konsistenti ma' dejta storika	Id-doża ta' maraviroc għandha tkun 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR α1		
Alfuzosin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u alfuzosin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANESTETIKU		
Alfentanil	Ma' ġiex studjat. Il-metaboliżmu ta' alfentanil huwa medjat permezz ta' CYP3A, u fil-fatt jista' jiġi impedit minn darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	L-użu flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir jista' jeħtieġ li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tiegħu fit-tul jew li ddum ma' sseħħ.
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone	Ma' ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir.
Amiodarone Bepridil Dronedarone		Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa

Ivabradine Quinidine Ranolazine		kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża waħda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Minhabba li digoxin għandu indiċi terapewtiku strett, huwa rakkomandat li fil-bidu tal-kura tiġi preskritta l-aktar doża baxxa possibbli ta' digoxin f'każ li digoxin jingħata lill-pazjenti li qed jieħdu terapija b' darunavir/ritonavir. Id-doża ta' digoxin għandha tiġi ttitrata b' attenzjoni biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jiġi stmat l-istat kliniku globali tal-pazjent.
ANTIBIJOTIKU		
Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C _{min} ↑ 174% clarithromycin C _{max} ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↑ 1% #darunavir C _{max} ↓ 17% Koncentrazzjonijiet ta' 14-OH-clarithromycin ma kinux b'tali mod li setgħu jiġu identifikati meta ngħata flimkien ma' darunavir ritonavir. (↑ clarithromycin minn impediment ta' CYP3A u x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ma gēwx studjati. L-għoti ta' darunavir flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-antikoagulant, li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	Mhuwiex irrakkomandat l-użu ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dawn l-antikoagulanti.
Dabigatran Ticagrelor	Ma gēwx studjati. L-għoti flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jwassal għal żieda sostanzjali fl-esponiment għal dabigatran jew ticagrelor.	L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dabigatran jew ticagrelor huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Ma gēwx studjati. L-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' darunavir intensifikat huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.	L-għoti ta' clopidogrel flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rakkomandat l-użu ta' antiplejtlits li ma jgħux affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma gēwx studjati. Koncentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' darunavir b'doża	Huwa rakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata

	baxxa ta' ritonavir miegħu.	ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
ANTI-KONVULŻIVI		
Phenobarbital Phenytoin	Ma ġewx studjati. Phenobarbital u phenytoin huma mistennija li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' darunavir u tal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' dawn il-medicini.
Carbamazepine 200 mg darbejn kuljum	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C _{min} ↑ 54% carbamazepine C _{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 15% darunavir C _{max} ↔	Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal darunavir/ritonavir. Jekk hemm hteġa li darunavir/ritonavir u carbamazepine jingħataw flimkien, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal każijiet avversi li jisgħu jsehħu li għandhom x'jaqsmu ma' carbamazepine. Il-koncentrazzjonijiet ta' carbamazepine għandhom jiġu ssorveljati u d-doża tiegħu għandha tiġi titrata għal rispons adegwat. Fuq bażi tas-sejbiet, id-doża ta' carbamazepine tista' tkun teħtieġ tnaqqis b'25% sa 50% fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta jingħataw darunavir intensifikat mogħti flimkien ma' clonazepam.
ANTIDEPRESSANTI		
Paroxetine 20 mg darba kuljum	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C _{min} ↓ 37% paroxetine C _{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Jekk jingħataw antidepressanti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, il-mod li bih huwa rrakkomandat li dan għandu jsir huwa titrazzjoni tal-antidepressant abbażi ta' stima klinika tar-rispons tal-antidepressant.
Sertraline 50 mg darba kuljum	sertraline AUC ↓ 49% sertraline C _{min} ↓ 49% sertraline C _{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↓ 6% #darunavir C _{max} ↔	Barra dan, il-pazjenti li qeġħdin fuq doża stabbli ta' dawn l-antidepressanti, li jibdedw kura b'darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	L-użu flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħataw flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.
MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' domperidone flimkien ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikata.

ANTIFUNGALI		
Voriconazole	Ma ġiex studjat. Ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)	Voriconazole m'għandux jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hlief jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Ma ġiex studjat. Darunavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-medicina antifungali fil-plażma u posaconazole, isavuconazole, itraconazole jew fluconazole jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	Hija meħtieġa l-kawtela u hija rrakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-ġhoti tagħhom flimkien jkun meħtieġ id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż il-200 mg.
Clotrimazole	Ma ġiex studjat. L-użu sistemiku konkomitanti ta' clotrimazole u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew clotrimazole fil-plażma. darunavir AUC _{24siegħa} ↑ 33% (ibbażat fuq mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni)	
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' colchicine u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid l-esponiment għal colchicine. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tal-kura b'colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew tal-fwied jekk tkun meħtieġa kura bi darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied colchicine ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 dozi wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	artemether AUC ↓ 16% artemether C _{min} ↔ artemether C _{max} ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C _{min} ↔ dihydroartemisinin C _{max} ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine C _{min} ↑ 126% lumefantrine C _{max} ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 13% darunavir C _{max} ↔	Il-kombinazzjoni ta' darunavir u artemether/lumefantrine tista' tintuża mingħajr agġustamenti fid-doża; madankollu, minhabba ż-żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin Rifapentine	Ma ġewx studjati. Rifapentine u rifampicin huma indutturi qawwija ta' CYP3A u ntwerew li jikkawżaw tnaqqis kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' impedituri ta'	It-tahlita ta' rifapentine u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhijiex irrakkomandata.

	<p>protease oħra, li jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza (induzzjoni tal-enzima CYP450). Waqt provi biex jingheleb it-tnaqqis fl-esponiment billi tiżdied id-doża ta' impedituri ta' protease oħra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.</p>	<p>It-tahlita ta' rifampicin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le</p>	<p>rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% ** total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina originali + il-metabolit 25-O-desacetyl)</p> <p>Il-pova ta' interazzjoni wriet esponiment sistemiku kuljum għal rifabutin kumparabbli bejn kura bi 300 mg darba kuljum waħdu u b'150 mg ġurnata iva u oħra le flimkien ma' darunavir/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) b'żieda ta' madwar 10 darbiet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-O-desacetyl/rifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina originali + il-metabolit 25-O-desacetyl) żdiedet b'1.6 drabi aktar, filwaqt li s-C_{max} baqgħet kumparabbli. Hemm nuqqas ta' dejta dwar tqabbil ma' doża ta' riferenza ta' 150 mg darba kuljum.</p> <p>(Rifabutin huwa induttur u substrat għal CYP3A). Żieda fl-esponiment sistemiku għal darunavir kienet osservata meta darunavir mogħti flimkien ma' 100 mg ritonavir inġhata flimkien ma' rifabutin (150 mg ġurnata iva u oħra le).</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin b'75% mid-doża tas-soltu ta' 300 mg/kuljum (i.e. rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le) u żieda fis-sorveljanza għal każijiet avversi relatati ma' rifabutin hija meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu din it-tahlita flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir. Fil-każ ta' kwistjonijiet ta' sigurtà, żieda itwal fl-intervall ta' bejn id-doži ta' rifabutin u/jew sorveljanza tal-livelli ta' rifabutin għandha tiġi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi ufficjali dwar il-kura xierqa tat-tuberkulozi f'pazjenti infettati bl-HIV.</p> <p>Fuq bażi tal-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir, iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-preżenza ta' rifabutin ma' tinħtieġx aġġustament fid-doża ta' darunavir/ritonavir.</p> <p>Fuq bażi ta' mmudellar farmakokinetiku, dan it-tnaqqis ta' 75% fid-dożaġġ japplika wkoll jekk il-pazjenti jirċievu rifabutin f'doži li mhumiex ta' 300 mg/kuljum.</p>
<p>ANTINEOPLASTIĊI</p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</p>	<p>Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antineoplastiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir li jwassal għall-possibbiltà ta' żieda fil-każijiet avversi li s-soltu jkun assoċjati ma' dawn is-sustanzi.</p> <p>Għandu jkun hemm attenzjoni meta wieħed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p>

Everolimus Irinotecan		L-ghoti fl-istess waqt ta' everolimus jew irinotecan u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat.
ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti fl-istess waqt ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir u quetiapine huwa kontraindikata peress li jista' jżid it-tossicità marbuta ma' quetiapine. Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine jistgħu jwasslu għal koma (ara sezzjoni 4.3).
Perphenazine Risperidone Thioridazine Lurasidone Pimozide Sertindole	Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A, CYP2D6 u/jew P-gp)	Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' dawn il-mediċini meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. L-ghoti fl-istess waqt ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u lurasidone, pimozide jew sertindole huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
IMBLOKKATURI TAR-RIĊETTURI β		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi tar-riċetturi β fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir jingħataw flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi β. Għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur β.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Ma ġewx studjati. Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jkun mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Sorveljanza klinika tal-effetti terapewtiċi u avversi hija rrakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosteroidi mmetabolizzati primarjament minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Fluticasone: fi studju kliniku fejn kapsuli ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum ingħataw flimkien ma' 50 µg fluticasone propionate mogħti għol-imnieher (4 darbiet kuljum) għal 7 ijiem f'pazjenti b'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet ta' fluticasone propionate fil-plażma żiedu b'mod sinifikanti filwaqt li l-livelli intrinsiċi tal-cortisol naqsu b'bejn wiehded u iehor 86% (90% CI 82 - 89%). Effetti akbar għandhom jkunu mistennija meta fluticasone jingħided man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppresjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħided man-nifs jew li jingħataw minn għol-	L-użu flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u kortikosteroidi (ir-rotot kollha tal-ghoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppresjoni tal-glandoli adrenalni. L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rrakkomandat hlief jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-

	<p>imnieher. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumiex magħrufa.</p> <p>Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jinghataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.</p>	<p>kortikosteroidi.</p> <p>Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metaboliżmu minn CYP3A eż. beclomethasone għandhom jitqiesu b' mod partikolari għal użu fit-tul.</p>
Dexamethasone (sistemiku)	<p>Ma ġiex studjat. Dexamethasone jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b' kawtela meta jinghata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p>
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	<p>Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma.</p> <p>Bosentan huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew tal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Meta mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata.</p>
ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)		
<i>impedituri tal-protease NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>Darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)</p>	<p>L-użu ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikatur (ara sezzjoni 4.3).</p>
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikatur jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)</p>	<p>Mhuwiex rakkomandat li taġti darunavir intensifikatur flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.</p>
PRODOTTI TAL-HXEJJEK		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Ma ġiex studjat. St John's wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)</p>	<p>Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jkun diġà qed jiehu St John's wort, waqqaf is-St John's wort u jekk possibbli ċċekkja l-livelli virali. Esponiment għal darunavir (u anke esponiment għal ritonavir) jista' jkun li jzied malli jitwaqqaf St. John's wort. L-effett induttiv jista' jppersisti għal mill-anqas ġimagħtejn wara li titwaqqaf il-kura b' St John's wort.</p>

IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Lovastatin Simvastatin	Ma ġewx studjati. Lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom zieda aċċentwata fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkomitanti ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin 10 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↑ 3-4 drabi aktar atorvastatin C _{min} ↑ ≈5.5-10 drabi aktar atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 drabi aktar #darunavir/ritonavir	Meta l-għoti ta' atorvastatin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa mixtieq, huwa rakkommandat li tinbeda doża ta' atorvastatin ta' 10 mg darba kuljum. Żieda bil-mod il-mod fid-doża ta' atorvastatin tista' tiġi adattata skont ir-rispons kliniku..
Pravastatin Doża waħda ta' 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] zieda sa hames darbiet aktar dehret f' sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-għoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rakkommandat li tinbeda l-aktar doża baxxa ta' pravastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
Rosuvastatin 10 mg darba kuljum	rosuvastatin AUC ↑ 48% ^{¶¶} rosuvastatin C _{max} ↑ 144% ^{¶¶} ^{¶¶} ibbażat fuq dejta pubblikata b' darunavir/ritonavir	Meta jkun meħtieġ l-għoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rakkommandat li tinbeda l-aktar doża baxxa ta' rosuvastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
SUSTANZI OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħataw flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H₂		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jingħataw flimkien ma' antagonisti tar-riċetturi H ₂ mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Cyclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ma ġewx studjati. Esponiment għal dawn l-immunosoppressanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-medicina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-għoti tagħhom flimkien. L-użu flimkien ta' everolimus u

		darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat.
AGONISTI TAR-RICETTURI BETA LI JINĠIBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat. It-tahlita tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' każijiet kardjovaskulari avversi b' salmeterol li jinkludu l-intervall QT jitwal, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI/KURA TA' DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI		
Methadone doża individwali fuq firxa minn 55 mg sa 150 mg darba kuljum	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C _{min} ↓ 15% R(-) methadone C _{max} ↓ 24%	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' darunavir/ritonavir. Madankollu, jista' jkun hemm bżonn doża oghla ta' methadone meta jingħata b' mod konkomitanti għal perjodu itwal ta' żmien minhabba induzzjoni tal-metaboliżmu permezz ta' ritonavir. Għalhekk sorveljanza klinika hija rrakomandata minhabba li l-kura ta' manteniment jista' jkollha bżonn tkun aġġustata f' xi pazjenti.
Buprenorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg darba kuljum	buprenorphine AUC ↓ 11% buprenorphine C _{min} ↔ buprenorphine C _{max} ↓ 8% norbuprenorphine AUC ↑ 46% norbuprenorphine C _{min} ↑ 71% norbuprenorphine C _{max} ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C _{min} ND naloxone C _{max} ↔	Ir-rilevanza klinika taż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' norbuprenorphine ma' gietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' darunavir/ritonavir iżda soveljanza klinika b' attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rrakomandata.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analġeċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata ma' dawn l-analġeċi.
KONTRACETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum)	Ma ġiex studjat b' darunavir/ritonavir.	Meta darunavir jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-possibbiltà ta' iperkalemja.
Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 darba kuljum	AUC ta' ethinylestradiol ↓ 44% ^β C _{min} ta' ethinylestradiol ↓ 62% ^β C _{max} ta' ethinylestradiol ↓ 32% ^β AUC ta' norethindrone ↓ 14% ^β C _{min} ta' norethindrone ↓ 30% ^β	Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estroġenu jingħataw flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir.

	C_{max} ta' norethindrone \leftrightarrow^{β} β b' darunavir/ritonavir	Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estrogeni bhala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estrogenu.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikata.
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)		
Għall-kura ta' anormalità erettili Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Fi studju ta' interazzjoni [#] , esponiment sistemiku kumparabbli għal sildenafil kien osservat bit-teħid ta' doża unika ta' 100 mg sildenafil wahdu u teħid ta' doża unika ta' 25 mg sildenafil mogħti ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	L-ġhoti ta' avanafil u darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' impedituri oħra ta' PDE-5 għall-kura ta' anormalità erettili ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakommandata doża wahda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'48 siegħa, doża wahda ta' vardenafil li ma' taqbiż 2.5 mg f'72 siegħa jew doża wahda ta' tadalafil li ma' taqbiżx 10 mg f'72 siegħa.
Għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun Sildenafil Tadalafil	Ma ġewx studjati. L-użu konkomitanti ta' sildenafil jew tadalafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil jew tadalafil fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għadha ma' ġietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir. Hemm zieda fil-possibiltà ta' każijiet avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu disturbi fil-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni li ddum għal tul ta' ħin u sinkope). Għalhekk l-ġhoti ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-ġhoti ta' tadalafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandata.
IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	[#] darunavir AUC \leftrightarrow [#] darunavir C_{min} \leftrightarrow [#] darunavir C_{max} \leftrightarrow	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jingħata flimkien ma' impedituri tal-pompa

		tal-proton minghajr agġustamenti fid-doża.
SEDATTIVI/IPNOTIČI		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterali) Zoldipem	Ma ġewx studjati. Sedattivi/ipnotiċi huma metabolizzati b'mod estensiv permezz ta' CYP3A. L-ġhoti flimkien ma' darunavir/ritonavir jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. Dejta minn użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease, tissuġġerixxi żieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	Huwa rakkomandat monitoraġġ klinku meta darunavir jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva (ICU – <i>intensive care unit</i>) jew post jixbhju, li jiżgura sorveljanza klinika mill-qrib u mmaniġġar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jitqies agġustament fid-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
Midazolam (orali) Triazolam		Darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' triazolam jew midazolam orali huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikata.
MEDIČINI UROLOĠIČI		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

L-istudji saru b'doži ta' darunavir inqas minn dawk rakkomandati jew bi skeda ta' għoti ta' doži differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija).

† L-effikaċja u s-sigurtà tal-użu ta' darunavir flimkien ma' 100 mg ritonavir u kwalunkwe PI ta' HIV iehor (eż. (fos)amprenavir u tipranavir) ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti bl-HIV. Skont linji gwida kurrenti ta' kura, ġeneralment kura b'żewġ impedituri ta' protease mhijiex irrakkomandata.

‡ L-istudju sar b'tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittiehed deċiżjoni biex jintużaw mediċini antiretrovirali għal kura ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal u konsegwentement biex jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni vertikali tal-HIV lit-tarbija tat-twelid, id-dejta dwar l-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika f'nisa tqal għandhom jiġu kkunsidrati.

M'hemmx studji suffiċjenti u kontrollati tajjeb dwar il-konsegwenzi tat-tqala b'darunavir f'nisa tqal. Studji fuq il-bhejjem ma jurux effetti ħziena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Darunavir amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandu jintuża fit-tqala biss jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika ir-riskju li jista' jkun hemm.

Treddiġh

Ma huwiex magħruf jekk darunavir jgħaddix fil-ħalib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-ħalib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/gurnata) wassal għal tossiċità. Kemm minhabba l-potenzjal ta' trasmissjoni ta' l-HIV kif ukoll il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jiġu mwissija biex ma jreddgħux fl-ebda ċikustanza jekk ikunu qed jirċievu Darunavir Krka d.d..

Fertilità

L-ebda tagħrif uman m'huwa disponibbli dwar l-effett ta' darunavir fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effett bi trattament ta' darunavir fuq it-tgħammir jew il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Darunavir flimkien ma' ritonavir m'għandu l-ebda effett jew ffit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, kien irrappurtat sturdament f'xi whud mill-pazjenti waqt trattament b'kors ta' mediċini li kien fihom darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dan għandu jinżamm fil-moħħ meta jiġi kkunsidrat jekk pazjent għandux ħila jsuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=2,613 individwu li kienu diġà ħadu kura qabel u li bdew terapja b'darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum), 51.3% tal-individwi ħassew mill-anqas reazzjoni avversa waħda. It-tul ta' żmien globali medju ta' kura għall-individwi kien ta' 95.3 ġimgħat. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati l-aktar frekwenti fi provi kliniċi jew bhala rapporti spontanji huma dijarea, tqalligh, raxx, uġigh ta' ras u remettar. L-aktar reazzjonijiet frekwenti serji huma insuffiċjenza renali akuta, infart mijokardjali, sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, trombocitopenija, osteonekrosi, dijarea, epatite u deni.

Fis-96 ġimgħa ta' analiżi, il-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'individwi li qatt ma ħadu kura qabel kien jixbah lil dak li jidher b'darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu diġà ħadu kura qabel minbarra t-tqalligh li kien osservat aktar frekwenti f'individwi li qatt ma kienu ħadu kura qabel. Dan kien motivat minn nawsja ta' intensità ħafifa. Ma ġewx identifikati sejbiet oħra ta' sigurtà fil-192 ġimgħa ta' analiżi f'individwi li qatt ma ħadu kura qabel li kellhom medja ta' tul ta' kura b'darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ta' 162.5 ġimgħat.

Lista tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika ta' l-organi (SOC) u l-kategorija ta' frekwenza. F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

Reazzjonijiet avversi osservati b'darunavir/ritonavir fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
mhux komuni	herpes simplex
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	

mhux komuni rari	tromboċitopenija, newtrogenija, anemija, lewkopenija żieda fl-ġhadd ta' eosinofili
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensitività eċċessiva (għall-medicina)
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>	
mhux komuni	ipotiroidiżmu, żieda fl-ormon li jstimula it-tirojde fidemm
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni mhux komuni	dijabete mellitus, ipertriglicerajdimja, iperkolesterolimja, iperlipidimja gota, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, iperglicemija, rezistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-aptit, polidipsja, żieda fil-lactate dehydrogenase fidemm
<i>Disturbi psikiatriċi</i>	
komuni mhux komuni rari	insomnja depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl-irqad, holm mhux normali, hmar il-lejl, tnaqqis fil-libido stat konfużjonali, bidla fil-burdata, irrikwitezza
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni mhux komuni rari	uġiġh ta' ras, newropatija periferali, sturdament letarġija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, hedda ta' irqad sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faži tal-irqad
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	
mhux komuni rari	iperimija konguntivali, għajn xotta disturb tal-vista
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
mhux komuni	vertigo
<i>Disturbi fil-qalb</i>	
mhux komuni rari	infart miokardijaku, angina pectoris, QT tal-elettrokardjogram imtawwal, takikardija infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpatazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
mhux komuni rari	qtuġh ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma rinorea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	

komuni hafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligh, uġiġh fl-addome, zieda fl-amylase fid-demmm, dispepsja, nefha fl-addome, gass
mhux komuni	pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite bl-afte, taqligh, ħalq xott, nefha fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, zieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali
rari	stomatite, rimettar bid-demmm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni	zieda fl-alanine aminotransferase
mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatozi epatika, epatomegalija, zieda fit-transaminase, zieda fl-aspartate aminotransferase, zieda fil-bilirubin fid-demmm, zieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, zieda fil-gamma-glutamyltransferase
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	anġjoedima, raxx mifruq, dermatite allergika, urtikarja, ekzema, ħmura, iperidrosi, għaraq bil-lejl, alopeċja, akne, ġilda xotta, pigmentazzjoni fid-difer
rari	DRESS, sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dematite tas-saborrea, ġerħa fil-ġilda, kserodema
mhux magħruf	nekroliżi epidermali tossika, reazzjoni akuta ta' b'ziezaq b' materja mifruqa
<i>Disturbi muskolu-skeltriki u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	mijaġġja, osteonekrozi, spażmi fil-muskoli, dghufija fil-muskoli, artralġja, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi, zieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm
rari	ebusija muskuloskeletalika, artrite, ebusija tal-ġog
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitjażi, zieda fil-kreatinina fid-demmm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
rari	tnaqis fit-tneħħija renali tal-kreatinina
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	disfunzjoni tal-erezzjoni, ġinekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	astenja, għeja
mhux komuni	deni, uġiġh fis-sider, edima periferali, telqa' mingħajr sinjali ta' mard, thoss is-shana, irritabbiltà, uġiġh
rari	tkexkix ta' bard, ma thossokx normali, kserozi

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx

Fi provi kliniċi, ir-raxx kien il-biċċa l-kbira ħafif sa moderat, li ħafna drabi seħħ fl-ewwel erba' ġimgħat tal-kura u fieq meta tkomplew jittiehdu aktar doži. F'każijiet ta' reazzjoni qawwiya fil-ġilda ara t-twissija f' sezzjoni 4.4.

Matul il-programm ta' żvilupp kliniku ta' raltegravir f'pazjenti li jkunu diġà ħadu kura qabel, raxx, irrispettivament mill-kawżalità, ġie osservat b'mod iktar komuni b'korsijiet li kien fihom darunavir/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir/ritonavir. Ir-raxx li kien ikkunsidrat mill-investigatur li kien relatat mal-mediċina, seħħ f'rati simili. Ir-rati ta' raxx aġġustati għall-esponiment (il-kawżalità kollha) kienu 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR), rispettivament; u għal raxx relatat mal-mediċina kienu 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxx osservat fl-istudji kliniċi kien minn ħafif sa moderat fis-severità u ma rriżultax fit-twaqqif tat-terapija (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet muskuluskeletriċi

Żieda f'CPK, uġiġh fil-muskoli, mijosite u rarament rabdomajaloži ġew irrappurtati bl-użu ta' l-Impedituri ta' Protease, partikolarment meta jittiehdu flimkien ma' l-NRTIs.

Każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment magħrufa, marda tal-HIV avvanzata jew esponiment fit-tul għal terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali (CART). Il-frekwenza m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV u b'immunodeficienza serja fil-bidu tat-trattament b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-infezzjonijiet li ma' jurux sintomi jew għal infezzjonijiet opportunistiċi li jkun għad-fadal. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Fsada f'pazjenti li għandhom l-emofilja

Kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada spontanja fil-pazjenti morda bl-emofilja li qed jirċievu Impedituri ta' Protease antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-istima ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq analiżi ta' 48 ġimgħa tad-dejta ta' sigurt minn tliet provi tal-Fażi II. Il-popolazzjonijiet ta' pazjenti li ġejjin ġew evalwati (ara s-sezzjoni 5.1):

- 80 pazjent pedjatriku infettati b'HIV-1 li kienu diġà ħadu kura b'ART qabel li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u li kienu jiżnu mill-anqas 20 kg li rċievew pilloli darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra.
- 21 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV li kienu diġà ħadu kura b'ART qabel, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu minn 10 kg sa < 20 kg (16-il partecipant li kienu jiżnu minn 15 kg sa < 20 kg) li rċievew darunavir suspensjoni orali ma' doża baxxa ta' ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.
- 12-il pazjent pedjatriku infettat ta' etajiet bejn 12 sa 17-il sena b'HIV-1 li ma kinux ikkurati qabel b'ART u li kienu jiżnu inqas minn 40 kg li rċievew pilloli ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1).

Globalment, il-profil ta' sigurtà f'dawn il-pazjenti pedjatriċi kien jixbah lil dak osservat fil-popolazzjoni adulta.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ

Fost 1,968 pazjent li kienu ħadu kura qabel u li kienu qed jirċievu darunavir flimkien ma' ritonavir 600 mg/100 mg darbtejn kuljum, 236 pazjent kienu co-infettati bl-epatite B jew Ċ. Pazjenti ko-infettati kellhom aktar probabbiltà li jkollhom żieda fit-transaminase tal-fwied fil-linja bażi u li tfaċċat minħabba l-kura minn dawg li ma kellhomx epatite virali kronika (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza fil-bnedmin ta' doża eċċessiva akuta b' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija limitata. Dożi uniċi sa' 3,200 mg darunavir b'ħala mistura wahedha u sa' 1,600 mg ta' pilloli ta' darunavir ma' ritonavir ġew amministrati lil voluntiera b'saħħithom mingħajr l-ebda effetti sintomatiċi ħżiena.

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' darunavir jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' għajjuna inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Minħabba li darunavir jeħel ħafna mal-proteini tad-demem, huwa improbabbli li d-dijalisi tkun ta' benefiċċju fit-tneħħija tas-sustanza attiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, inibituri tal-protease, Kodiċi ATC: J05AE10.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Darunavir huwa impeditur tad-dimerizzazzjoni u l-attività katalittika tal-HIV-1 protease (K_D ta' $4.5 \times 10^{-12}M$). Huwa selettivament jimpedixxi l-qasma ta' poliproteini Gag-Pol li fihom il-kowd ta' l-HIV fiċ-ċelluli infettati bil-virus, u permezz t'hekk ifixkel il-formazzjoni ta' biċċiet infettivi maturi tal-virus.

Attività antivirali *in vitro*

Darunavir juri attività kontra razez tal-laboratorju u ċelluli puri ta' virusis iżolati klinikament ta' HIV-1 u razez tal-laboratorju ta' HIV-2 f'linji ta' ċelluli T infettati b'mod akut, ċelluli mononukleari periferali tad-demem umani u makrofaġi/monociti umani b'medjan ta' valuri EC_{50} minn 1.2 sa 8.5 nM (0.7 sa 5.0 ng/ml). Darunavir juri attività antivirali *in vitro* kontra sezzjoni wiesa' ta' ċelluli puri tal- < 0.1 to 4.3 nM.

Dawn il-valuri EC_{50} huma ħafna anqas minn 50% tal-limiti minn 87 μM sa $> 100 \mu M$ ta' konċentrazzjoni ta' tossiċità ċellulari.

Reżistenza

L-għażla *in vitro* tal-virus reżistenti għal darunavir minn tip ta' HIV-1 li jeżisti fin-natura ħadet fit-tul (> 3 snin). Il-virusis magħzula ma setgħux jikbru fil-preżenza ta' konċentrazzjonijiet ta' aktar minn 400 nM darunavir. Virusis magħzula f'dawn il-kundizzjonijiet u li wrew suxxettibilità mnaqqsa darunavir (medda: 23-50 darba) kellhom fihom bejn 2 u 4 sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku fil-gene protease. Is-suxxettibbiltà mnaqqsa għal darunavir tal-virusis li fiġġew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tiġi spjegata bl-iżvilupp ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

Dejta minn provi kliniċi minn pazjenti li diġà ħadu kura b'ART qabel (prova *TITAN* u l-analiżi miġbura minn *POWER* 1, 2 u 3 u l-provi *DUET* 1 u 2) urew li r-rispons viroloġiku għall-darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir tnaqqas meta 3 RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V u L89V) ta' darunavir jew aktar kienu preżenti fil-linja bażi jew meta dawn il-mutazzjonijiet żviluppaw waqt il-kura.

Il-linja bażi li tizzied fid-drabi ta' tibdil fl-EC₅₀ (FC) ta' darunavir kienet assoċjata ma' tnaqqis fir-rispons viroloġiku. L-aktar punt baxx u l-oġġla punt ta' waqfien kliniku ta' 10 u 40 kienu identifikati. Iżolati bil-linja bażi ta' FC ≤ 10 huma suxxettibbli; iżolati b' FC > 10 sa 40 għandhom suxxettibilità mnaqqsa, iżolati b'FC > 40 huma reżistenti (ara Riżultati kliniċi).

Virużis meħuda minn pazjenti fuq darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum li kien qed ikollhom falliment viroloġiku minħabba li marru lura għal li kienu u li kienu suxxettibbli għal tipranavir fil-linja bażi baqgħu suxxettibbli għal tipranavir wara l-kura fil-biċċa l-kbira tal-kazijiet.

L-aktar rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV reżistenti huma osservati f'pazjenti li qatt ma ħadu kura b'ART qabel li jkunu kkurati għall-ewwel darba b' darunavir flimkien ma' tahlita ta' ART oħra.

It-tabella t'hawn taht turi l-iżvilupp ta' mutazzjonijiet ta' protease tal-HIV-1 u telf ta' suxxettibilità għall-PIs fil-fallimenti viroloġiċi fl-aħħar tal-provi *ARTEMIS*, *ODIN* u *TITAN*.

	ARTEMIS Ġimgha 192	ODIN Ġimgha 48		TITAN Ġimgha 48
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=298
Numru totali ta' fallimenti viroloġiċi ^a , n (%)	55 (16.0%)	65 (22.1%)	54 (18.2%)	31 (10.4%)
Persuni li marru lura għal li kienu Individwi li qatt ma kienu soppressi	39 (11.4%) 16 (4.7%)	11 (3.7%) 54 (18.4%)	11 (3.7%) 43 (14.5%)	16 (5.4%) 15 (5.0%)
Numru ta' individwi b' falliment viroloġiku u ġenotipi fl-aħħar tal-provi f'par mal-linja bażi, li żviluppaw mutazzjonijiet ^b fl-aħħar tal-provi, n/N				
Mutazzjonijiet primarji (maġġuri) tal-PI	0/43	1/60	0/42	6/28
PI RAMs	4/43	7/60	4/42	10/28
Numru ta' individwi b' falliment viroloġiku u fenotipi fl-aħħar tal-provi f'par mal-linja bażi, li juru telf ta' suxxettibilità għall-PIs fl-aħħar tal-prova meta mqabbla mal-linja bażi, n/N				
PI				
darunavir	0/39	1/58	0/41	3/26
amprenavir	0/39	1/58	0/40	0/22
atazanavir	0/39	2/56	0/40	0/22
indinavir	0/39	2/57	0/40	1/24
lopinavir	0/39	1/58	0/40	0/23
saquinavir	0/39	0/56	0/40	0/22
tipranavir	0/39	0/58	0/41	1/25

^a Algoritmu ċensurat TLOVR mhux-VF ibbażat fuq HIV-1 RNA < 50 kopja/ml, minbarra għal *TITAN* (HIV-1 RNA < 400 kopja/ml)

^b IAS-listi tal-USA

Reżistenza inkroċjata

L-FC ta' darunavir kien anqas minn 10 għal 90% minn 3,309 virusis iżolati klinikament reżistenti għal amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir u/jew tipranavir li juri li l-virusis reżistenti għall-maġġoranza tal-PIs jibqgħu suxxettibbli għal darunavir.

Fil-fallimenti viroloġiċi tal-prova *ARTEMIS* l-ebda reżistenza inkroċjata ma' PIs oħra ma kienet osservata.

Riżultati kliniċi

Pazjenti adulti

Għal riżultati minn provi kliniċi f'pazjenti adulti li qatt ma ħadu kura b'ART qabel, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-pilloli darunavir ta' 400 mg u 800 mg.

Effikaċja ta' darunavir 600 mg darbtejn kuljum amministrat flimkien ma' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART qabel

L-evidenza tal-effikaċja tat-trattment b'darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) f'pazjenti li ġieli ħadu ART qabel huwa bbażat fuq l-analiżi ta' 96 ġimgħa tal-prova *TITAN* tal-Fażi III f'pazjenti li ġieli ħadu ART qabel iżda qatt ma ħadu lopinavir fuq l-analiżi ta' 48 ġimgħa tal-prova *ODIN* fil-Fażi III f'pazjenti li ħadu ART qabel u li m' għandhomx DRV-RAMs, u fuq l-analiżi ta' dejta ta' 96 ġimgħa mill-provi *POWER* 1 u 2 tal-Fażi IIb f'pazjenti li ħadu ART qabel b'livell għoli ta' reżistenza għall-PI.

TITAN hija prova tal-Fażi III *randomised*, ikkontrollata, *open-label*, li tqabbel darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg darbtejn kuljum) f'pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li ġieli ħadu ART qabel iżda qatt ma ħadu lopinavir. Iż-żewġ fergħat użaw Sfond bl-Aħjar Użu tat-Tehid tal-Kura (OBR) li jikkonsisti f'mill-anqas 2 antiretrovirali (NRTIs flimkien ma l-NNRTIs jew mingħajrhom).

It-tabella hawn taħt turi d-dejta tal-effikaċja tal-analiżi ta' 48 ġimgħa mill-prova *TITAN*.

TITAN			
Effetti	darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=297	Differenza fil-kura (95% CI tad-differenza)
HIV-1 RNA < 50 kopja/ml ^a	70.8% (211)	60.3% (179)	10.5% (2.9; 18.1) ^b
il-medjan ta' tibdil fl- għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x10 ⁶ /L) ^c	88	81	

^a Imputazzjonijiet skont l-algorizmu TLOVR

^b Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-differenza fil-% tar-rispons

^c NC=F

Fit-48 ġimgħa in-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku b'darunavir/ritonavir, definit bħala l-percentwal ta' pazjenti b'livell ta' < 400 kopja/ml u < 50 ta' HIV-1 RNA fil-plażma, intwera (fil-margini ta' 12% ddefinit minn qabel għan-nuqqas ta' inferjorità) kemm għal popolazzjonijiet ITT kif ukoll OP. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati fl-analiżi ta' dejta fis-96 ġimgħa ta' kura fil-prova *TITAN*, b'60.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' darunavir/ritonavir li kellhom HIV-1 RNA < 50 kopja/m fis-96 ġimgħa meta kienu mqabbla ma' 55.2% fil-fergħa ta' lopinavir/ritonavir [differenza: 5.2%, 95% CI (-2.8; 13.1)].

ODIN hija prova, *randomised*, *open label* tal-Fażi III li tqabbel darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li diġà ħadu ART b'testijiet li jeżaminaw reżistenza ġenotipka li ma wrew l-ebda RAMs (i.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) għal drunavir u b'eżami li juri

HIV-1 RNA > 1,000 kopja/ml. L-analiżi tal-effikaċja huwa bbażat fuq 48 ġimgha ta' kura (ara t-tabella t'hawn taht). Iż-żewġ fergħat użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-tehid tal-kura (OBR) ta' ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Riżultati	darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=296	Differenza fil-kura (95% CI tad-differenza)
HIV-1 RNA < 50 kopja/ml ^a	72.1% (212)	70.9% (210)	1.2% (-6.1; 8.5) ^b
B' HIV-1 RNA (kopja/ml) < 100,000 ≥ 100,000 fil-linja bażi	77.6% (198/255) 35.9% (14/39)	73.2% (194/265) 51.6% (16/31)	4.4% (-3.0; 11.9) -15.7% (-39.2; 7.7)
B' għadd ta' ċelluli CD4+ (x 10 ⁶ /L) ≥ 100 < 100 fil-linja bażi	75.1% (184/245) 57.1% (28/49)	72.5% (187/258) 60.5% (23/38)	2.6% (-5.1; 10.3) -3.4% (-24.5; 17.8)
Bi grupp ta' HIV-1 ġej mill-istess antenat			
Tip B	70.4% (126/179)	64.3% (128/199)	6.1% (-3.4; 15.6)
Tip AE	90.5% (38/42)	91.2% (31/34)	-0.7% (-14.0; 12.6)
Tip C	72.7% (32/44)	78.8% (26/33)	-6.1% (-2.6; 13.7)
Ohrajn ^c	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0; -5.3)
Medja ta' tibdil fl-għadd taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10 ⁶ /L) ^e	108	112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputazzjonijiet skont l-algorizmu TLOVR

^b Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-differenza fil-% tar-rispons

^c Gruppi ta' virusis ġejjin mill-istess antenat A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, u CRF06_CPX

^d Differenza fil-medji

^e Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

Fil-ġimgha 48, rispons viroloġiku ddefinit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fil-plażma, b' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum intwera li ma kienx inferjuri (bil-marġini ta' non-inferjorità ta' 12% ddefiniti minn qabel) meta mqabbel ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum kemm għall-popolazzjonijiet ITT kif ukoll OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b' mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10⁶/L (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Hija disponibbli dejta limitata f'pazjenti bi grupp ta' virusis HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B.

POWER 1 u POWER 2 huma provi kkontrollati *randomised* li jqabblu darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) ma' grupp ta' kontroll li qed jirċievu skeda ta' għoti ta' dozi ta' Pls magħzula mill-investigatur f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li qabel kienu f'leww aktar minn skeda waħda ta' għoti ta' dozi li kien fih Pl. OBR li kien jikkonsisti f' min ta' lanqas 2 NRTI b' enfuvirtide (ENF) jew mingħajru intuża fiż-żewġ provi.

It-tabella t'hawn taht turi dejta ta' effikaċja tat-48 ġimgha u s-96 ġimgha mill-analiżi miġbura flimkien mill-provi **POWER 1** u **POWER 2**.

Tagħrif miġbur minn POWER 1 u POWER 2						
	Ġimgha 48			Ġimgha 96		
<i>Riżultati</i>	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum n=131	Kontroll n=124	Differenza fil-kura	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum n=131	Kontroll n=124	Differenza fil-kura
HIV RNA < 50 kopja/ml ^a	45.0% (59)	11.3% (14)	33.7% (23.4%; 44.1%) ^c	38.9% (51)	8.9% (11)	30.1% (20.1; 40.0) ^c
Bidla medja fl- għadd taċ-ċelluli CD4+ mil-linja baži (x10 ⁶ /L) ^b	103	17	86 (57; 114)	133	15	118 (83.9; 153.4) ^c

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR

^b Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

^c Intervalli ta' kunfidenza ta' 95%.

Analizi tad-dejta matul is-96 ġimgha ta' kura fil-provi *POWER* uriet effikaċja antiretrovirali u benefiċċju immunoloġiku li nżammu.

Mill-59 pazjenti li rrispondew b'suppressjoni virali kompleta (< 50 kopja/ml) fit-48 ġimgha, 47 pazjent (80% ta' dawk li rrispondew fit-48 ġimgha) baqgħu jirrispondu fis-96 ġimgha.

Linja baži ġenotipika jew fenotipika u l-effetti viroloġiċi

Il-ġenotip u l-FC ta' darunavir fil-linja baži (bidla fis-suxxettibilità fejn għandha x'taqşam mar-riferenza) intwerew li kienu fattur ta' tbsair għall-effetti viroloġiċi.

Proporzjon (%) ta' pazjenti b'rispons (HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fl-24 ġimgha) għal darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir (600 mg/100 mg darbtejn kuljum) skont il-ġenotip fil-linja baži^a, u l-FC ta' darunavir fil-linja baži u permezz tal-użu ta' enfuvirtide (ENF): Bħala analizi trattata tal-provi POWER u DUET.

Rispons (HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fil-ġimgha 24) %, n/N	Numru ta' tibdiliet ġenetiċi fil-linja baži ^a				Linja baži ta' DRV FC ^b			
	Il-meddiet kollha	0-2	3	≥ 4	Il-meddiet kollha	≤ 10	10-40	> 40
Il-pazjenti kollha	45% 455/1,014	54% 359/660	39% 67/172	12% 20/171	45% 455/1,014	55% 364/659	29% 59/203	8% 9/118
Pazjenti li ma użawx ENF jew li użaw ENF qabel ^c	39% 290/741	50% 238/477	29% 35/120	7% 10/135	39% 290/741	51% 244/477	17% 25/147	5% 5/94
Pazjenti li qatt ma' użaw l-ENF ^d	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

^a Numru ta' tibdiliet ġenetiċi mil-lista ta' tibdiliet ġenetiċi assoċjati ma' nuqqas ta' rispons għall-darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V jew L89V)

^b drabi ta' bidla fl-EC

^c "Pazjenti li ma użawx ENF jew li użaw ENF qabel" huma pazjenti li ma użawx ENF jew li użaw ENF iżda mhux għall-ewwel darba

^d "Pazjenti li qatt ma użaw ENF" huma pazjenti li użaw ENF għall-ewwel darba

Pazjenti pedjatriċi

Għar-riżultati mill-provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi bejn it-12 sa 17-il sena li ma ngħatawx kura b'ART, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal darunavir pilloli ta' 400 mg u 800 mg.

Pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 6 snin sa < 18-il sena u li jiżnu tal-anqas 20 kg b'esperjenza ta' ART

DELPHI hija prova *open-label* tal-Fażi II li tevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fi 80 pazjent tifel/tifla infettati b'HIV-1 li diġà ħadu kura b'ART qabel li għandhom minn 6 snin sa 17-il sena u li jiżnu mill-anqas 20 kg. Dawn il-pazjenti rċievew darunavir/ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet tad-doża skont il-piż tal-ġisem). Rispons viroloġiku kien iddefinit bħala tnaqqis ta' mill-anqas 1.0 log₁₀ versus il-linja bażi fit-tagħbija virali ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma.

Fl-istudju, pazjenti li kienu qegħdin f'riskju li ma jkomplux il-kura minhabba intolleranza għas-soluzzjoni orali ta' ritonavir (eż. jistmerru t-togħma) thallew jaqilbu għal formulazzjoni ta' kapsuli. Mill-44 pazjent li kienu qed jieħdu soluzzjoni orali ta' ritonavir, 27 qalbu għal formulazzjoni ta' kapsula ta' 100 mg u ħadu aktar mid-doża ta' ritonavir ibbażata fuq il-piż mingħajr tibdil fis-sigurtà osservata.

DELPHI	
Riżultati fit-48 ġimgħa	darunavir/ritonavir N=80
HIV-1 RNA < 50 kopja/ml ^a	47.5% (38)
Għadd taċ-ċelluli CD4+ bidla medja mil-linja bażi ^b	147

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR.

^b Min ma komplix hija imputazzjoni ta' falliment: pazjenti li waqfu qabel mit-trattament huma attribwiti b'bidla ugwali għal 0.

Skont l-algoritmu ċensurat ta' falliment mhux viroloġiku ta' TLOVR 24 (30.0%) pazjent esperjenzaw falliment viroloġiku, li minnhom 17 -il pazjent (21.3%) reġgħu lura għal li kienu u 7 (8.8%) pazjenti ma rrispondewx għall-kura.

Pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 3 snin sa , 6 snin b'esperjenza ta' ART

Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' darunavir/ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn f'21 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 li kienu diġà ħadu kura b'ART fil-passat, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li jiżnu minn 10 kg sa < 20 kg, ġew evalwati fi prova ta' Fażi II, *open-label* **ARIEL**. Il-pazjenti rċievew kors ta' kura darbtejn kuljum ibbażat fuq il-piż, pazjenti li jiżnu minn 10 kg sa < 15 kg irċievew darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg darbtejn kuljum, u pazjenti li jiżnu minn 15 kg sa < 20 kg irċievew darunavir/ritonavir 375/50 mg darbtejn kuljum. F'ġimgħa 48, ir-rispons viroloġiku, definit bħala l-perċentwali ta' pazjenti b'ammont virali fil-plażma kkonfermat ta' < 50 HIV-1 RNA kopji/ml, ġie evalwat f'16-il pazjent pedjatriku li jiżnu minn 15 kg sa < 20 kg u 5 pazjenti pedjatriċi li jiżnu minn 10 kg sa < 15 kg li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ skont il-piż tal-ġisem).

ARIEL		
Riżultati f'ġimgħa 48	darunavir/ritonavir	
	10 kg sa < 15 kg N=5	15 kg sa < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopji/ml ^a	80.0% (4)	81.3% (13)
CD4+ bidla perċentwali mil-linja bażi ^b	4	4
CD4+ bidla medja tal-għadd taċ-ċelluli mil-linja bażi ^b	16	241

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR.

^b NC=F

Dejta limitata dwar l-effikaċja hi disponibbli f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu taħt 15 kg u l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' ssir.

Tqala u wara t-twelid

Darunavir/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum jew 800/100 mg darba kuljum) flimkien ma' pja terapewtiku fl-isfond ġie smat fi prova klinika ta' 36 mara tqila (18 f'kull fergħa) waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala, u wara t-twelid. Ir-rispons viroloġiku nżamm matul il-perjodu tal-istudju fiż-żewġ fergħat. Ma sehħet l-ebda trasmissjoni mill-omm għat-tarbija fit-trabi li twieldu lill-31 individwa li baqgħu fuq it-trattament antiretrovirali sal-ħlas. Ma kien hemm l-ebda sejbiet ġodda rilevanti b'mod kliniku dwar sigurtà meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' darunavir/ritonavir f'individwi adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-tagħrif farmakokinetiku ta' darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir, ġie evalwat f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment għal darunavir kien oġhla fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 milli f'pazjenti b'saħħithom. Iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom tista' tiġi spjegata permezz tal-koncentrazzjonijiet oġhla tal-glikoproteina α_1 -acid (AAG) fil-pazjenti infettati bl-HIV-1, li twassal għal aktar twaħħil ta' darunavir mal-AAG fil-plażma u, għalhekk koncentrazzjonijiet oġhla fil-plażma.

Darunavir huwa mmetabolizzat primarjament mis-CYP3A. Ritonavir jimpedixxi CYP3A u permezz ta' hekk iżid il-koncentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma b'mod konsiderevoli.

Assorbiment

Darunavir kien assorbit malajr wara amministrazzjoni mill-ħalq. L-oġhla koncentrazzjoni ta' darunavir fil-plażma fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir ġeneralment tintlaħaq fi żmien 2.5 – 4.0 sigħat.

Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' doża waħda ta' 600 mg darunavir waħdu kienet ta' bejn wiehed u iehor 37% u żdiedet għal madwar 82% fil-preżenza ta' 100 mg darbtejn kuljum ritonavir. L-effett ta' titjib farmakokinetiku totali permezz ta' ritonavir kien ta' żieda ta' bejn wiehed u iehor 14-il darba fl-esponiment sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' darunavir 600 mg ingħatat mill-ħalq flimkien ma' ritonavir f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Meta amministrat mingħajr ikel, il-bijodisponibilità relattiva ta' darunavir fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir hija 30% anqas meta mqabbla ma' teħid mal-ikel. Għalhekk il-pilloli darunavir għandhom jittieħdu ma' ritonavir u mal-ikel. It-tip ta' ikel ma jaffetwax l-esponiment għal darunavir.

Distribuzzjoni

Bejn wiehed u iehor 95% ta' darunavir huwa mwahħal mal-proteini tal-plażma. Darunavir jehel primarjament mal-glikoproteina α_1 -acid fil-plażma.

Wara amministrazzjoni fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' darunavir waħdu kien ta' 88.1 ± 59.0 l (Medja \pm SD) u żdied għal 131 ± 49.9 l (Medja \pm SD) fil-preżenza ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum.

Bijotrasformazzjoni

Esperimenti *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied uman (HLMs) juru li darunavir jgħaddi primarjament minn metabolizmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat estensivament mis-sistema epatika CYP u kważi eskklusivament mill-isożima CYP3A4. Prova ta' ^{14}C -darunavir f'voluntiera b'saħħithom uriet li l-maġġoranza ta' radjuattività fil-plażma wara doża waħda ta' 400/100 mg darunavir ma' ritonavir kienet minħabba s-sustanza attiva oriġinali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metabolizmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbjet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' 400/100 mg ^{14}C -darunavir ma' ritonavir, bejn wiehed u iehor 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta' ^{14}C -darunavir setgħet tingabar lura mill-ipurgar u l-awrina, rispettivament. L-

ammont ta' darunavir mhux mibdul kien ta' bejn wiehed u iehor 41.2% u 7.7% tad-doża amministrata fl-ippurgar u fl-awrina rispettivament. Il-*half-life* terminali ta' eliminazzjoni ta' darunavir kienet bejn wiehed u iehor ta' 15-il siegħa meta kien flimkien ma' ritonavir. It-tneħħija ta' darunavir waħdu (150 mg) wara amministrazzjoni fil-vina u fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir kienet ta' 32.8 l/siegħa u 5.9 l/siegħa rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' darunavir meta ngħata flimkien ma' ritonavir li ttiehed darbtejn kuljum f'74 pazjent tifel/tifla li kienu diġà ħadu kura qabel, li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u kienu jiżnu mill-anqas 20 kg, uriet li d-doži ta' darunavir/ritonavir mogħtija skont il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li jaqbel ma' dak fl-adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetika ta' darunavir flimkien ma' ritonavir li ttiehed darbtejn kuljum f'14-il pazjent pedjatriku li ngħataw il-kura fil-passat, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu mill-inqas 15 kg sa < 20 kg, uriet li dożaġġi bbażati fuq il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma' dak li nkiseb f'adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetiċi ta' darunavir flimkien ma' ritonavir li ttiehed darba kuljum fi 12-il-pazjent pedjatriku mhux ikkurati b'ART, ta' bejn 12 sa < 18-il sena u li kienu jiżnu mill-inqas 40 kg, urew li darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum irriżulta f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma' dak miksub f'adulti li rċewew darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum. Għalhekk l-istess dożaġġ darba kuljum jista' jintuża f'adolesxenti li għandhom esperjenza tat-trattament ta' bejn l-etajiet ta' 12-il sena sa < 18-il sena u li jiżnu mill-inqas 40 kg mingħajr mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs)* u li għandhom < 100,000 kopja/ml ta' HIV-1 RNA fil-plażma u għadd ta' ċelluli ta' CD4+ ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$. (ara sezzjoni 4.2).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Il-farmakokinetika ta' darunavir li ttiehed flimkien ma' ritonavir darba kuljum f'10 pazjenti pedjatriċi li diġà kienu ħadu kura qabel, li kellhom etajiet minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu mill-inqas 14-il kg sa < 20 kg, uriet li dożaġġi abbaži tal-piż wasslu għal esponiment għal darunavir li kien kumparabbli ma' dak li nkiseb fl-adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Barra dan, l-immudellar farmakokinetiku u s-simulazzjoni farmakokinetika ta' esponimenti għal darunavir f'pazjenti pedjatriċi matul is-snin ta' 3 sa < 18-il sena kkonfermaw l-esponimenti għal darunavir kif kien osservat fl-istudji kliniċi u ppermettew l-identifikazzjoni ta' skedi ta' għoti ta' doži abbaži tal-piż ta' darunavir/ritonavir darba kuljum għal pazjenti pedjatriċi li kienu jiżnu mill-inqas 15-il kg li jew ikunu pazjenti pedjatriċi li ma jkunu qatt ħadu kura b'ART qabel jew li jkunu ħadu kura qabel li ma jkollhomx DRV-RAMs* u li fil-plażma jkollhom < 100,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għadd ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$ ta' CD4+ (ara sezzjoni 4.2).

* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Persuni akbar fl-età

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex konsiderevolment differeni fil-medda tal-età (18 sa 75 sena) evalwati f'pazjenti infettati bl-HIV (n=12, età ≥ 65) (ara sezzjoni 4.4). Madanakollu, kien disponibbli tagħrif limitat biss f'pazjenti li kellhom 'il fuq minn 65 sena.

Sess

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni wriet esponiment f'it aktar għoli għal darunavir (16.8%) fin-nisa infettati bl-HIV meta mqabbla ma' l-irġiel. Id-differenza m'hijiex klinikamnet rilevanti.

Indeboliment renali

Riżultati minn studju ta' bilanċ tal-massa b'¹⁴C-darunavir ma' ritonavir wera li bejn wiehed u iehor

7.7% tad-doża ta' darunavir amministrata titneħħa fl-awrina mingħajr ma tinbidel.

Għalkemm darunavir ma ġiex studjat fil-pazjenti b'indeboliment renali, analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni wriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex affettwata sinifikament fil-pazjenti infettati bl-HIV u li għandhom indeboliment renali moderat (CrCl bejn 30 - 60 ml/min, n=20) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Darunavir huwa primarjament metabolizzat u eliminat mill-fwied. Fi studju b'doži multipli ta' darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir (600/100 mg) darbtejn kuljum, intwera bil-provi li l-koncentrazzjonijiet totali ta' darunavir fil-plażma f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A, n=8) u moderat (Child-Pugh Klass B, n=8) kienu kumparabbli ma' dawk ta' individwi b'saħħithom. Madankollu, konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwahnha mal-proteini kienu bejn wieħed u ieħor 55% (Child-Pugh Klassi A) u 100% (Child-Pugh Klassi B) oġhla rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iż-żieda m'hijiex magħrufa għalhekk darunavir għandu jintuża b'attenzjoni. L-effett ta' indeboliment epatiku serju fuq il-farmakokinetika ta' darunavir għadu ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Tqala u wara t-twelid

L-esponiment għal darunavir u ritonavir totali wara t-tehid ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum u darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali kien ġeneralment inqas waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid. Madankollu, għal darunavir mhux marbut (i.e. attiv), il-parametri farmakokinetiċi kienu inqas imnaqqsqa waqt it-tqala meta mqabbla ma' wara t-twelid, minħabba żieda fil-proporzjon mhux marbut ta' darunavir waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid.

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 600/100 mg darbtejn kuljum bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=12)^a	It-tielet trimestru tat-tqala (n=12)	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) (n=12)
C _{max} , ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
AUC _{12-il siegħa} , ng.siegħa/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C _{min} , ng/ml	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

^a n=11 għal AUC_{12-il siegħa}

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 800/100 mg darba kuljum bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=17)	It-tielet trimestru tat-tqala (n=15)	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) (n=16)
C _{max} , ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
AUC _{24 siegħa} , ng.siegħa/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C _{min} , ng/ml	1,248 ± 542	1,075 ± 594	1,473 ± 1,141

F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum waqt it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri medji intraindividwali għal C_{max}, AUC_{12-il siegħa} u C_{min} ta' darunavir totali kienu 28%, 26% u 17% inqas, rispettivament meta mqabbla ma' wara t-twelid; waqt it-tielet trimestru tat-tqala, il-

valuri ta' C_{max} , AUC_{12} -il siegħa u C_{min} għal darunavir totali kienu 18%, 16% inqas u 2% oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum waqt it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri medji intraindividwali għal C_{max} , AUC_{24} siegħa u C_{min} ta' darunavir totali kienu 33%, 31% u 30% inqas, rispettivament meta mqabbla ma' wara t-twelid; waqt it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri ta' C_{max} , AUC_{24} siegħa u C_{min} għal darunavir totali kienu 29%, 32% u 50% inqas, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji tossikoloġiċi fil-bhejjem saru f'esponimenti sal-livelli ta' esponiment kliniku b'darunavir waħdu fil-ġrieden, il-firien u l-klieb u flimkien ma' ritonavir fil-firien u l-klieb.

Fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta fil-ġrieden, il-firien u l-klieb, kien hemm biss effetti limitati tat-trattament b'darunavir. F'annimali gerriema l-organi mimsusa identifikati kienu s-sistema ematopoietika, is-sistema tat-tgħaqid tad-dem, il-fwied u t-tirojde. Tnaqqis varjabbli iżda limitat kien osservat fil-parametri li għandhom x'jaqsmu maċ-ċelluli ħomor tad-dem, flimkien ma' zieda fil-hin parzjali tat-tromboplastin attiv.

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija tal-epatoċiti, vakwolazzjoni, zieda fl-enzimi tal-fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir waslet għal zieda żgħira fl-effett fuq il-parametri taċ-ċelluli ħomor, tal-fwied, u tat-tirojde u zieda fl-inċidenza ta' fibrozi fl-iżoli tal-frixa (fil-firien irġiel biss) meta mqabbla ma' trattament b'darunavir waħdu. Fil-kelb, l-ebda sejbiet ta' tossiċità maġġuri jew organi mimsusa ma' kienu identifikati sa esponimenti ekwivalenti għal esponiment kliniku fid-doża rakkomandata.

Fi studju li sar fil-firien, in-numru ta' corpora lutea u implantazzjonijiet kienu mnaqqsa fil-preżenza ta' tossiċità ta' l-omm. Mill-bqija, ma kienx hemm effetti fuq tgħammir u fertilità bi trattament ta' darunavir sa 1,000 mg/kg/ġurnata u b'livelli ta' esponiment anqas minn (AUC - 0.5 drabi) dawk fil-bnedmin fid-doża rakkomandata klinikament. Sa l-istess livelli tad-doża, ma kien hemm l-ebda' teratoġenicità fil-firien u l-fniek bi trattament ta' darunavir waħdu u lanqas fil-ġrieden bi trattament ta' ritonavir flimkien miegħu. Il-livelli ta' esponiment kienu anqas minn dawk bid-doża klinikament rakkomandata fil-bnedmin. Fi stima ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, darunavir ma' jew mingħajr ritonavir, ikkawża tnaqqis għaddieni fiż-żieda fil-piż tal-ġisem tal-frieħ qabel il-ftim u kien hemm ftit dewmien sakemm infethu l-għajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieħ li wrew ir-rispons għall-ħasda fil-15-il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieħ għas-sustanza attiva mill-ħalib u/jew tossiċità ta' l-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażaġh li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità oghla b'konvulzjonijiet f'xi wħud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħh kien konsiderevolment oghla milli fil-firien adulti wara doži komparabbli f'mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t-23 jum ta' ħajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx ta' l-anqas parti minnha, kienet minħabba l-immaturutà ta' l-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina fl-annimali żgħażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mal-kura ma ġew innutati fil-firien żgħażaġh li ngħataw doża ta' 1,000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500mg/kg (doża ripetuta) mill-età ta' 23 sa 50 ġurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma' dawk osservati f'firien adulti.

Minħabba incertezzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-dem u l-moħh u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti tfal taħt l-età ta' 3 snin.

Darunavir ġie evalwat għal potenzjal kanċeroġeniku permezz ta' amministrazzjoni b'tubu mill-ħalq lill-ġrieden u l-firien sa 104 ġimghat. Doži kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u doži ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Židiet relatati mad-doża fl-

inċidenzi ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-ċellooli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx żieda statistikament sinifikanti ta' kwalunkwe neoplażmu beninn jew malinn ieħor fil-ġrieden u l-firien. It-tumuri epatoċellulari u tat-tirojde li ġew osservati fl-animali gerriema huma kkunsidrati ta' rilevanza limitata għall-bnedmin. L-amministrazzjoni ripetuta ta' darunavir lill-firien ikkawżat induzzjoni tal-enzimi epatiċi mikrosomali u żiedet l-eliminazzjonni tal-ormon tat-tirojde, li jippreddisponi lill-firien, iżda mhux lill-bnedmin, għal neoplażmi tat-tirojde. Fl-oghla doži ittestjati, l-esponimenti sistemiċi (ibbażati fuq l-AUC) għal darunavir kienu bejn 0.4 darbiet u 0.7 darbiet (ġrieden) u 0.7 darbiet u darba aktar (fil-firien) meta mqabbla ma' dawg osservati fil-bnedmin fid-doži terapewtiċi rrakkomandati.

Wara l-amministrazzjoni ta' darunavir għal sentejn f'esponimenti daqs jew anqas mill-esponimenti tal-bnedmin, bidliet fil-kliewi ġew osservati fil-ġrieden (nefrozi) u l-firien (nefropatija kronika progressiva).

Darunavir ma kienx mutaġeniku jew ġenotossiku f'għadd ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* inkluż mutazzjoni batterjali bil-kuntrarju (Ames), aberrazzjoni tal-kromożomi fil-limfoċit uman u t-test *in vivo* tal-mikronukleju fil-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline

Crospovidone

Hydroxypropylcellulose

Silica, colloidal anhydrous

Silicified microcrystalline cellulose (Cellulose, microcrystalline; Silica, colloidal anhydrous)

Magnesium stearate (E470b)

Rita ta' barra tal-pillola:

Poly(vinyl alcohol)

Macrogol

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Iron oxide, yellow (E172)

Iron oxide, red (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun (HDPE), għeluq tal-PP reżistenti għat-tbagħbis mit-tfal PP b'dessikant:

- 30 pillola: flixxun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 60 pillola: 2 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 90 pillola: 3 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 180 pillola: 6 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/005
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/006
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/007
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/008

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Jannar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

60 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

180 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/001
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/002
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/003
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Darunavir Krka d.d. 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/001
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/002
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/003
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka d.d. 600 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

60 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

180 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/005
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/006
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/007
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Darunavir Krka d.d. 600 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Darunavir Krka d.d. 600 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/005
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/006
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/007
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-fliġkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/009

90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Darunavir Krka d.d. 800 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

KRKA

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/009

90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1248/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita
Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Darunavir Krka d.d. u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Darunavir Krka d.d.
3. Kif għandek tiehu Darunavir Krka d.d.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Darunavir Krka d.d.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Darunavir Krka d.d. u għalxiex jintuża

X'inhu Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. fih is-sustanza attiva darunavir. Darunavir Krka d.d. huwa medicina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman tal-Immunodeficjenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini imsejha Impedituri ta' Protease. Darunavir Krka d.d. jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'gismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?

Il-pilloli ta' Darunavir Krka d.d. 400, 800 milligramma jintużaw għat-trattament ta' adulti u tfal (3 snin u aktar, tal-anqas b'piż tal-gisem ta' 40 kilogramma) li huma infettati bl-HIV u

- li qatt ma kienu użaw medicini antiretrovirali qabel.
- f'ċerti pazjenti li użaw medicini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan).

Darunavir Krka d.d. għandu jittiehed flimkien ma' doża baxxa ta' cobicistat jew ritonavir u medicini oħra ta' kontra l-HIV. It-tabib ser jiddiskuti miegħek liema kombinazzjoni ta' medicini hija l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Darunavir Krka d.d.

Tihux Darunavir Krka d.d.

- jekk inti allergiku għal darunavir jew għal sustanzi oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6) jew għal cobicistat jew ritonavir.
- jekk inti għandek **problemi serji fil-fwied**. Staqsi lit-tabib jekk inti m'intix ċert/ċerta dwar kemm huwa serju l-mard tal-fwied li għandek. Jista' jkun hemm bżonn ta' xi testijiet addizzjonali.

Tihux Darunavir Krka d.d. ma' kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin

Jekk qed tiehu xi wahda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal medicina oħra.

Mediċina	Għalxiex tintuża l-mediċina
<i>Avanafil</i>	biex tikkura l-impotenza
<i>Astemizole</i> jew <i>terfenadine</i>	biex tikkura sintomi tal-allergija
<i>Triazolam</i> u <i>midazolam orali</i> (jittieħed mill-ħalq)	biex tgħinek torqod u/jew tnaqqas l-ansjetà
<i>Cisapride</i>	biex tikkura xi kundizzjonijiet tal-istonku
<i>Colchicine</i> (jekk inti għandek problemi fil-kliewi u/jew fil-fwied)	biex tikkura l-gotta jew deni Mediterranju familjali
<i>Lurasidone</i> , <i>pimozide</i> , <i>quetiapine</i> jew <i>sertindole</i>	biex tikkura kundizzjonijiet psikjatriċi
<i>Alkalojdi tal-ergot</i> bħal <i>ergotamine</i> , <i>dihydroergotamine</i> , <i>ergometrine</i> u <i>methylergonovine</i>	biex tikkura l-emigranja
<i>Amiodarone</i> , <i>bepiridil</i> , <i>dronedarone</i> , <i>ivabradine</i> , <i>quinidine</i> ,	biex tikkura ċerti disturbi tal-qalb eż. taħbit tal-qalb mhux normali
<i>Lovastatin</i> , <i>simvastatin</i> u <i>lomitapide</i>	biex tbaxxi l-livelli tal-kolesterol
<i>Rifampicin</i>	biex tikkura xi infezzjonijiet bħat-tuberkulozi
Il-prodott li fih <i>lopinavir/ritonavir</i> f'daqqa	din il-mediċina kontra l-HIV tagħmel parti mill-istess klassi ta' Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	biex titratta infezzjoni tal-epatite Ċ
<i>Alfuzosin</i>	biex tikkura tkabbir tal-prostata
<i>Sildenafil</i>	biex tikkura pressjoni għolja fiċ-ċirkulazzjoni tal-pulmuni
<i>Dabigatran</i> , <i>ticagrelor</i>	biex tgħin it-twaqqif ta' tagħqid ta' plejtlits fil-kura ta' pazjenti bi storja ta' attacki tal-qalb
<i>Naloxegol</i>	biex tittratta stitikezza kkawżata mill-opiojdi
<i>Dapoxetine</i>	biex tittratta eġakulazzjoni prematura
<i>Domperidone</i>	biex tittratta dardir u rimettar

Tikkombinax Darunavir Krka d.d. ma' prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. mhux kura għall-infezzjoni tal-HIV. Xorta tista' tgħaddi l-HIV meta tkun qiegħed tiehu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Persuni li qed jieħdu Darunavir Krka d.d. xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Persuni li jieħdu Darunavir Krka d.d. jistgħu jiżviluppaw raxx fil-gilda. B'mod mhux frekwenti r-raxx jista' jitqawwa jew ikun ta' periklu għall-ħajja. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek kull darba li jkollok raxx.

F'pazjenti li jieħdu taħlita ta' Darunavir Krka d.d. u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (generalment ħfief jew moderati) jistgħu jseħhu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu mediċina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT il-kura

Kun żgur/a li tiċċekkja l-punti li ġejjin u għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk fil-passat kellek **problemi bil-fwied**, inkluż infezzjoni tal-epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jevalwa kemm hu serju il-mard tal-fwied li għandek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiehu Darunavir Krka d.d.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir Krka d.d. jista' jzid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (pereżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata tal-HIV

u storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel tista' ssehh' fiit wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Hemm il-fehma li dawn is-sintomi jiġru minhabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jgħin lill-ġisem jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj.

- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehh' meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **l-emofilja**. Darunavir Krka d.d. jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skelettriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti ta' l-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demem lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-gogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Anzjani

Darunavir Krka d.d. kien użat biss f'numru limitat ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar. Jekk inti tagħmel parti minn dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża Darunavir Krka d.d..

Tfal u adolexxenti

Il-pillola Darunavir Krka d.d. 400 jew ta' 800 milligramma mhux qegħda għall-użu fit-tfal li għandhom anqas minn 3 snin jew li jiżnu anqas minn 40 kilogramma.

Mediċini oħra u Darunavir Krka d.d.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tiegħu ma'** Darunavir Krka d.d.. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu 'Tihux Darunavir Krka d.d. ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:'

F'hafna mill-każi Darunavir Krka d.d. jista' jittieħed flimkien ma' mediċini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. Darunavir Krka d.d. ma' cobicistat jew ritonavir ma' ġiex ittestjat mal-PI's (Impedituri ta' Protease) kollha u m'għandux jintuża ma PIs oħra ta' HIV. F'xi każijiet, jista' jkun meħtieġ li d-doża ta' mediċini oħrajn tinbidel. Għalhekk jekk jogħġbok dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' Darunavir Krka d.d. jistgħu jitnaqqsu jekk tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attackki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (mediċini biex jikkuraw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkulozi)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiegħu Darunavir Krka d.d.. Ghid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu:

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenone, timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex id-demmm ma jikkoagulax) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu; it-tabib tiegħek jista' jkun ikollu jiċċekkjak id-demmm.
- Kontraċettivi ormonali b'baži ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Darunavir Krka d.d. jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir Krka d.d. jista' jżid ir-riskju ta' zieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesteroli fid-demmm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jiżdied. It-tabib tiegħek jevalwa liema skeda li tbaxxi l-kolesteroli hija l-aħjar fis-sitwazzjoni speċifika tiegħek.
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex titnaqqas il-qawwa tas-sistema immuni tiegħek) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet addizzjonali.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jitrattaw allergiji, aźma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, fl-ghajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-mediċini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (mediċini biex tikkura d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (mediċina biex tikkura l-aźma)
- *Artemether/lumefantrine* (mediċina kombinata għal kura tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex tikkura l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex tikkura disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjaħ pressjoni għolja fil-pulmuni tal-arterji)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex titratta infezzjoni tal-epatite C)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġiġħ)
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

Id-doži ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' Darunavir Krka d.d. jistgħu jiġu influwenzati meta mehuda flimkien.

Ghid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Alfentanil* (mediċina qawwiya u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġħ)
- *Digoxin* (biex tikkura ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex tikkura infezzjonijiet fungali). Voriconazole għandu jittieħed biss wara evalwazzjoni medika.
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (għal anormalità erettili jew pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (biex tikkura depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal kura ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex tikkura dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex tikkura ċerti tipi ta' uġiġħ fin-nervituri)

- *Colchicine* (biex tikkura l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex tikkura pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni, zoldipem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex tikkura kundizzjonijiet psikjatriċi)
- *Metformin* (biex tikkura dijabete tat-tip 2).

Din **mhijjex** lista kompluta ta' mediċini. Ghid lill-persuna li qed tieġu hsieb il-kura ta' saħħtek dwar il-mediċini **kollha** li inti qed tieġu.

Darunavir Krka d.d. ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieġu Darunavir Krka d.d.'

Tqala u treddigh

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila, qed tippjana li jkollok tarbija, jew qed tredda'. Ommijiet tqal jew li qed ireddgħu m'għandhomx jiehdu Darunavir Krka d.d. flimkien ma' ritonavir hliet jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Ommijiet tqal jew li qed ireddgħu m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Huwa rrakkomandat li nisa infettati bl-HIV m'għandhomx ireddgħu t-trabi tagħhom kemm minhabba l-possibilità li t-tarbija tiegħek tiġi nfttata bl-HIV li jgħaddi mill-halib tiegħek kif ukoll minhabba l-effetti mhux magħrufa tal-mediċina fuq it-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Thaddimx magni jew issuqx jekk thossok sturdut wara li tieġu Darunavir Krka d.d..

3. Kif għandek tieġu Darunavir Krka d.d.

Dejjem għandek tieġu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tieġu Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Wara li tinbeda l-kura, id-doża jew il-forma tad-dożagġ m'għandiex tinbidel u l-kura m'għandiex titwaqqaf mingħajr ma jordna dan it-tabib.

Il-pilloli ta' Darunavir Krka d.d. 400 u 800 mg għandhom jintużaw biss biex tgħaqqad l-iskeda ta' għoti tad-doża ta' 800 milligramma darba kuljum.

Dan il-prodott jiġi biss bħala pilloli miksijin b'rita u għalhekk mhuwiex xieraq għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli intatti, pereżempju tfal żgħar. Għal użu f'dawn il-pazjenti, wieħed għandu jiċċekkja jekk hemmx disponibbli formulazzjonijiet aktar xierqa li fihom darunavir.

Doża għal adulti li qatt ma hadu kura b'mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jiddetermina dan)

Id-doża tas-soltu ta' Darunavir Krka d.d. hija ta' 800 milligramma (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' Darunavir Krka d.d. jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) darba kuljum.

Inti għandek tieġu Darunavir Krka d.d. kuljum u dejjem tieġu flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir u mal-ikel. Darunavir Krka d.d. ma' jistax jahdem sewwa mingħajr cobicistat jew ritonavir u l-ikel. Inti għandek tiekol ikla jew xi haġa hafifa 30 minuta qabel ma tieġu Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tieġu Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Istruzzjonijiet għall-adulti

- Hu żewġ pilloli ta' 400 mg fl-istess hin jew waħda ta' 800 mg, darba, kuljum.
- Dejjem hu Darunavir Krka d.d. flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir.
- Hu Darunavir Krka d.d. mal-ikel.
- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bhal ilma jew halib.
- Hu l-mediċini l-oħra tal-HIV li jintużaw flimkien ma' Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.

Doża għal adulti li diġà hadu kura b' mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jiddetermina dan)

Jista' jkun li tkun tehtieg doża differenti ta' Darunavir Krka d.d. li ma tistax tingħata b'dawn il-pilloli ta' 400 jew 800 milligramma. Hemm disponibbli qawwiet oħra ta' Darunavir Krka d.d..

Id-doża hija jew:

- 800 milligramma Darunavir Krka d.d. (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' Darunavir Krka d.d. jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

JEW

- 600 milligramma Darunavir Krka d.d. (pillola waħda li fiha 600 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum.

Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek liema doża hija l-aħjar għalik.

Doża għal tfal ta' 3 snin u aktar b'ritonavir, u ta' 12-il sena u aktar b'cobicistat, li jiżnu aktar minn 40 kilogramma li ma hadux mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tal-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)

- Id-doża rakkomandata tas-soltu għal Darunavir Krka d.d. hija ta' 800 milligramma (2 pilloli li fihom 400 mg ta' Darunavir Krka d.d. jew pillola 1 li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta' cobicistat darba kuljum.

Doża għal tfal ta' 3 snin u aktar b'ritonavir, u ta' 12-il sena u aktar b'cobicistat, li jiżnu aktar minn 40 kilogramma b'esperjenza ta' terapija antiretrovirali (it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jistabilixxi dan)

Id-doża hija:

- 800 milligramma Darunavir Krka d.d. (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' Darunavir Krka d.d. jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta' cobicistat darba kuljum.

JEW

- 600 milligramma Darunavir Krka d.d. (jew pillola 1 li fiha 600 milligram ta' Darunavir Krka d.d.) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum.

Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek liema doża hija l-aħjar għalik.

Istruzzjonijiet għal tfal ta' 3 snin u aktar b'ritonavir, u ta' 12-il sena u aktar b'cobicistat, li jiżnu aktar minn 40 kilogramma

- Hu 800 milligramma Darunavir Krka d.d. (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' Darunavir Krka d.d. jew pillola 1 li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) fl-istess hin, darba kuljum, kuljum.
- Dejjem hu Darunavir Krka d.d. flimkien ma' 100 mg ritonavir jew 150 milligramma ta' cobicistat.
- Hu Darunavir Krka d.d. mal-ikel.
- Ibla' l-pilloli ma' xi xarba bhal ilma jew halib.
- Hu l-mediċini oħra ta' HIV li jintużaw ma' Darunavir Krka d.d. u ritonavir jew cobicistat kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Darunavir Krka d.d. aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Darunavir Krka d.d.

Jekk tinduna **fi żmien 12-il siegħa**, inti għandek tiehu l-pilloli immedjatament. Dejjem hu dhom ma' cobicistat jew ritonavir u mal-ikel. Jekk tinduna **wara 12-il siegħa**, aqbez id-doża li tkun suppost hadt u hu d-doži li jkun imiss bħas-soltu. Tihux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti wara li tiehu Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir

Jekk tirremetti **fi żmien 4 sigħat** minn meta tiehu l-medicina, għandha tittiehed doża oħra ta' Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk inti tirremetti **aktar minn 4 sigħat** wara li tiehu din il-medicina, ma jkollokx bżonn tiehu doża oħra ta' Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek **jekk m'intix ċert/a** dwar x'għandek tagħmel jekk taqbez doża jew tirremetti.

Tiqafx tiehu Darunavir Krka d.d. mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Medicini kontra l-HIV jistgħu jgħaluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tiqafx tiehu Darunavir Krka d.d.. Kellek lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-dem xi kultant minħabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin

Problemi tal-fwied li xi kultant jistgħu jkunu severi ġew rapportati. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-dem qabel ma tibda Darunavir Krka d.d.. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew Ċ kronika, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-dem aktar ta' spiss għax tinsab f'riskju akbar li jkollok problemi tal-fwied. Kellek lit-tabib tiegħek dwar is-sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied. Dawn jistgħu jinkludu li tisfar il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, awrina skura (kulur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieg tal-imsaren) tqalligħ, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigħ, wegġhat, jew uġigħ u skumdità fuq il-lemin taħt il-kustilji.

Ir-raxx tal-ġilda (l-aktar meta jintuża flimkien ma' raltegravir), ħakk. Ir-raxx huwa generalment hafif għal moderat. Raxx tal-ġilda jista' jkun sintomu ta' sitwazzjoni severa rari. Huwa għalhekk importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar kif għandek tikkura s-sintomi tiegħek jew jekk għandux jitwaqqaf Darunavir Krka d.d.

Effetti sekondarji severi oħra kienu dijabete (komuni), u infjammazzjoni tal-frixa (mhux komuni).

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- dijarea.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- rimettar, dardir, uġigħ jew nefha fl-addome, dispepsja, gass
- uġigħ ta' ras, għeja, sturdament, ngħas, titrix, tneqta jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- uġiġh fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb thabbat mgħaġġel
- sensibilità fil-ġilda mnaqqsa jew mhux normali, tingiż fil-partijiet tal-ġisem minhabba li jorqdu, disturb fl-attenzjoni, telf tal-memorja, problemi bil-bilanċ
- diffikultà biex tiehu n-nifs, sogħla, tifgħir tal-imnieher, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal-istonku, jew il-halq, hruq ta' stonku, taqligh, halq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefha qawwija fil-ġilda u tessuti oħra (l-aktar ix-xufftejn jew l-ghajnejn), ekżema, toghroq iż-żejjed, ixoqq l-gharaq bil-lejl, jaqa' x-xagħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġiġh fil-muskoli, bughawwieġ jew dgħufija fil-muskoli, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn homor jew xotti
- deni, nefha fir-riglejn minhabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġh
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, depressjoni, ansjetà, holm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw persuna 1 f'1,000)

- reazzjoni li tissejjah DRESS [raxe sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, gheja, nefha tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, zieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demmm bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- attakk tal-qalb, qalb thabbat bil-mod, palpatazzjonijiet
- disturbi vżwali
- sirdat, thossok mhux normali
- thossok konfuż jew diżorjentat, bidla bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-toġhma
- postumetti, tirremetti d-demmm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieher inixxi
- griehi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġiġh fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demmm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-rizultati ta' testijiet tad-demmm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: zieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek

Xi effetti sekondarji huma tipiċi għall-mediċini kontra l-HIV li jagħmlu parti mill-familja ta' Darunavir Krka d.d.. Dawn huma:

- uġiġh, sensitività jew debulizza fil-muskoli. F'okkazzjonijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Darunavir Krka d.d.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhix u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq l-ippakkjar wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.
Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Darunavir Krka d.d.

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg jew 800 mg darunavir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, crospovidone, hydroxypropylcellulose, colloidal anhydrous silica; silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica) u magnesium stearate (E470b) fil-qalba tal-pillola u poly(vinyl alcohol), macrogol, titanium dioxide (E171), talc (E553b), yellow iron oxide (E172) - għal 400 mg pilloli miksijin b'rita biss u red iron oxide (E172) fil-kisja tar-rita.

Kif jidher Darunavir Krka d.d. u l-kontenut tal-pakkett

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita (pilloli):

Pilloli kannella fl-isfar, b'forma ovali, bikonvessi, miksija b'rita (pilloli), imnaqqxa b'marka S1 fuq naħa waħda. Dimensjoni tal-pillola: 17 x 8.5 mm.

Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita (pilloli):

Pilloli ħamor fil-kannella, b'forma ovali, bikonvessi, miksija b'rita (pilloli), imnaqqxa b'marka S3 fuq naħa waħda. Dimensjoni tal-pillola: 20 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. 400 mg pilloli miksijin b'rita huma disponibbli fi fliexken li fihom 30 pillola miksijin b'rita (flixxkun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita), 60 pillola miksijin b'rita (2 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita), 90 pillola miksijin b'rita (3 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita) u 180 pillola miksijin b'rita (6 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita) f'kaxxa.

Darunavir Krka d.d. 800 mg pilloli miksijin b'rita huma disponibbli fi fliexken li fihom 30 pillola miksijin b'rita (flixxkun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita) u 90 pillola miksijin b'rita (3 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita) f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Darunavir Krka d.d. 600 mg pilloli miksijin b'rita darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Darunavir Krka d.d. u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Darunavir Krka d.d.
3. Kif għandek tiehu Darunavir Krka d.d.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Darunavir Krka d.d.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Darunavir Krka d.d. u għalxiex jintuża

X'inhu Darunavir Krka d.d.?

Darunavir Krka d.d. fih is-sustanza attiva darunavir. Darunavir Krka d.d. huwa medicina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman tal-Immunodeficienza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini imsejha Impedituri ta' Protease. Darunavir Krka d.d. jahdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'gismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?

Darunavir Krka d.d. jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal mill-età ta' 3 snin 'il fuq, u li għandhom piż tal-gisem ta' mill-anqas 15-il kilogramma li huma infettati bl-HIV u li digà użaw medicini antiretrovirali oħra.

Darunavir Krka d.d. għandu jittiehed flimkien ma' doza baxxa ta' ritonavir u medicini oħra kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek liema taħlita ta' medicini tkun l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Darunavir Krka d.d.

Tihux Darunavir Krka d.d.

- jekk inti **allergiku** għal darunavir jew għal sustanzi oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti għandek **problemi serji fil-fwied**. Staqsi lit-tabib jekk inti m'intix ċert/ċerta dwar kemm huwa serju l-mard tal-fwied li għandek. Jista' jkun hemm bżonn ta' xi testijiet addizzjonali.

Tihux Darunavir Krka d.d. ma' kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin

Jekk qed tiehu xi wahda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal medicina oħra.

Medicina	Għalxiex tintuża l-medicina
<i>Avanafil</i>	biex tikkura l-impotenza

<i>Astemizole jew terfenadine</i>	biex tikkura sintomi tal-allergġja
<i>Triazolam u midazolam orali</i> (jittiehed mill-ħalq)	biex tghinek torqod u/jew tnaqqas l-ansjetà
<i>Cisapride</i>	biex tikkura xi kundizzjonijiet tal-istonku
<i>Colchicine</i> (jekk inti għandek problemi fil-kliewi u/jew fil-fwied)	biex tikkura l-gotta jew deni Mediterranju familjali
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapine jew sertindole</i>	biex tikkura kundizzjonijiet psikjatriċi
<i>Alkalojdi tal-ergot</i> bħal <i>ergotamine, dihydroergotamine, ergometrine u methylergonovine</i>	biex tikkura l-emigranja
<i>Amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine,</i>	biex tikkura ċerti disturbi tal-qalb eż. taħbit tal-qalb mhux normali
<i>Lovastatin, simvastatin u lomitapide</i>	biex tbaxxi l-livelli tal-kolesterol
<i>Rifampicin</i>	biex tikkura xi infezzjonijiet bħat-tuberkułożi
Il-prodott li fih <i>lopinavir/ritonavir</i> f'daqqa	din il-medicina kontra l-HIV tagħmel parti mill-istess klassi ta' Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	biex titratta infezzjoni tal-epatite Ċ
<i>Alfuzosin</i>	biex tikkura tkabbir tal-prostata
<i>Sildenafil</i>	biex tikkura pressjoni għolja fiċ-ċirkulazzjoni tal-pulmuni
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	biex tghin it-twaqqif ta' tagħqid ta' plejtlits fil-kura ta' pazjenti bi storja ta' attacki tal-qalb
<i>Naloxegol</i>	biex titratta stitikezza kkawżata mill-opiojdi
<i>Dapoxetine</i>	biex titratta eġakulazzjoni prematura
<i>Domperidone</i>	biex titratta dardir u rimettar

Tikkombinax Darunavir Krka d.d. ma' prodotti li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Darunavir Krka d.d.

Darunavir Krka d.d. mhux kura għall-infezzjoni tal-HIV. Xorta tista' tghaddi l-HIV meta tkun qiegħed tiehu din il-medicina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Persuni li qed jiehdu Darunavir Krka d.d. xorta jistgħu jizviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Persuni li jiehdu Darunavir Krka d.d. jistgħu jizviluppaw raxx fil-ġilda. B'mod mhux frekwenti r-raxx jista' jitqawwa jew ikun ta' periklu għall-ħajja. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek kull darba li jkollok raxx.

F'pazjenti li jiehdu taħlita ta' Darunavir Krka d.d. u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jiehdu medicina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT il-kura

Kun żgur/a li tiċċekkja l-punti li ġejjin u għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk fil-passat kellek **problemi bil-fwied**, inkluż infezzjoni tal-epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jevalwa kemm hu serju il-mard tal-fwied li għandek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiehu Darunavir Krka d.d..
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir Krka d.d. jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (pereżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV u storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel tista' sseħħ ftit wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Hemm il-

fehma li dawn is-sintomi jiġru minhabba tiġib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jgħin lill ġisem jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji.

- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu medicini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpatazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **l-emofilja**. Darunavir Krka d.d. jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u ghas-sulphonamides** (eż. jintużaw għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skelettriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda tal-ġhadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti tal-ġhadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demem lejn l-ġhadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġhla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-ġogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Anzjani

Darunavir Krka d.d. kien użat biss f'numru limitat ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar. Jekk inti tagħmel parti minn dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża Darunavir Krka d.d..

Tfal u adolexxenti

Darunavir Krka d.d. mhux qiegħed għall-użu fit-tfal li għandhom anqas minn 3 snin jew li jiżnu anqas minn 15-il kilogramma.

Medicini oħra u Darunavir Krka d.d.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

Hemm xi medicini li **m'għandekx tiegħu ma'** Darunavir Krka d.d.. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taht it-titlu 'Tiegħu Darunavir Krka d.d. ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:'

F'hafna mill-każi Darunavir Krka d.d. jista' jittiehed flimkien ma' medicini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. Darunavir Krka d.d. ma' ritonavir ma' ġieħ ittestjat mal-PI's (Impedituri ta' Protease) kollha u m'għandux jintuża ma' PIs oħra tal-HIV. F'xi każijiet, jista' jkun meħtieġ li d-doża ta' medicini oħrajn tinbidel. Għalhekk jekk jogħġbok dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu medicini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema medicini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' Darunavir Krka d.d. jistgħu jitnaqqsu jekk tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attackki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosteroid)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (medicini biex jikkuraw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkulozi)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' medicini oħra tista' tiġi influwenzata jekk inti tiegħu Darunavir Krka d.d.. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu:

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenone, timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistgħu jiżiedu.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex id-demmm ma jikkoagulax) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu; it-tabib tiegħek jista' jkun ikollu jiċċekkjalok id-demmm.
- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Darunavir Krka d.d. jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir Krka d.d. jista' jżid ir-riskju ta' zieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demmm). Ir-riskju ta' ħsara fit-tessuti tal-muskoli jista' jiżied. It-tabib tiegħek jevalwa liema dożi ta' medicini li jibaxxu l-kolesterol huma l-aħjar fis-sitwazzjoni speċifika tiegħek.
- *Clarithromycin* (antibijotiku).
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex titnaqqas il-qawwa tas-sistema immuni tiegħek) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistgħu jiżiedu. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet addizzjonali.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-medicini jintużaw biex jitrattaw allergiji, aźma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-medicini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (medicini biex tikkura d-dipendenza fuq opjojdi)
- *Salmeterol* (medicina biex tikkura l-aźma)
- *Artemether/lumefantrine* (medicina kombinata għal kura tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex tikkura l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex tikkura disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjaħ pressjoni għolja fil-pulmuni tal-arterji)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex titratta infezzjoni tal-epatite C)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġiġħ)
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

Id-dożi ta' medicini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' Darunavir Krka d.d. jistgħu jiġu influwenzati meta mehuda flimkien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Alfentanil* (medicina qawwiya u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġħ)
- *Digoxin* (biex tikkura ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex tikkura infezzjonijiet fungali). Voriconazole għandu jittieħed biss wara evalwazzjoni medika.
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (għal anormalità erettili jew pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (biex tikkura depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal kura ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex tikkura dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex tikkura ċerti tipi ta' uġiġħ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex tikkura l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex tikkura pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)

- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni, zoldipem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex tikkura kundizzjonijiet psikjatriċi).

Din **mhijjex** lista kompluta ta' mediċini. Ghid lill-persuna li qed tiehu ħsieb il-kura ta' saħħtek dwar il-mediċini **kollha** li inti qed tiehu.

Darunavir Krka d.d. ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Krka d.d.'

Tqala u treddegh

Ghid lit-tabib tiegħek immedjament jekk inti tqila, qed tippjana li jkollok tarbija, jew qed tredda'. Ommijiet tqal jew li qed ireddgħu m'għandhomx jiehdu Darunavir Krka d.d. flimkien ma' ritonavir ħlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Ommijiet tqal jew li qed ireddgħu m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Huwa rrakkomandat li nisa infettati bl-HIV m'għandhomx ireddgħu t-trabi tagħhom kemm minħabba l-possibiltà li t-tarbija tiegħek tiġi nfttata bl-HIV li jgħaddi mill-ħalib tiegħek kif ukoll minħabba l-effetti mhux magħrufa tal-mediċina fuq it-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Thaddimx magni jew issuqx jekk thossok sturdut wara li tiehu Darunavir Krka d.d..

3. Kif għandek tiehu Darunavir Krka d.d.

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu Darunavir Krka d.d. u ritonavir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Wara li tinbeda l-kura, id-doża jew il-forma tad-dożaġġ m'għandiex tinbidel u l-kura m'għandiex titwaqqaf mingħajr ma jordna dan it-tabib.

Il-pilloli miksijin b'rita Darunavir Krka d.d. 600 mg m'għandhomx jintmagħdu jew jitfarrku. Din il-qawwa mhijjex xierqa għal dożaġġi inqas minn 600 mg. Mhuwiex possibbli li jingħataw id-dożaġġi pedjatriċi kollha b'dan il-prodott. Hemm disponibbli qawwiet u formulazzjonijiet oħra tal-pillola ta' darunavir.

Dozi għall-adulti li qatt ma ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)

Inti tkun teħtieġ doża differenti ta' Darunavir Krka d.d. li ma tistax tingħata b'dawn il-pilloli ta' 600 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta' Darunavir Krka d.d..

Doża għall-adulti li ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)

Id-doża hija jew:

- 600 milligramma Darunavir Krka d.d. (jew pillola 1 li fiha 600 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum.

JEW

- 800 milligramma Darunavir Krka d.d. (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' Darunavir Krka d.d. jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Krka d.d.) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli Darunavir Krka d.d. ta' 400 milligramma jew 800 milligramma jstgħu jintużaw biss biex tgħaqqad l-iskeda ta' għoti ta' doża ta' 800 milligramma darba kuljum.

Jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek liema doża hija l-aħjar għalik.

Istruzzjonijiet għall-adulti.

- Dejjem hu Darunavir Krka d.d. flimkien ma' ritonavir. Darunavir Krka d.d. ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- Filghodu, hu pillola waħda ta' 600 milligramma Darunavir Krka d.d. flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Filghaxija, hu pillola waħda ta' 600 milligramma Darunavir Krka d.d. flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Hu Darunavir Krka d.d. mal-ikel. Darunavir Krka d.d. ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel m'huwiex importanti.
- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bhal ilma jew halib.

Doża għal tfal ta' 3 snin u aktar, li jiżnu tal-anqas 15-il kilogramma li qatt ma jkunu hadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)

It-tabib se jaħdem id-doża t-tajba ta' darba kuljum ibbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla (ara t-tabella taht). Din id-doża m'għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 800 milligramma Darunavir Krka d.d. flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

It-tabib se jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli Darunavir Krka d.d. u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni).

Piż	Doża waħda ta' darunavir hija	Doża waħda ta' ritonavir^a hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	600 milligramma	100 milligramma
bejn 30 u 40 kilogramma	675 milligramma	100 milligramma
aktar minn 40 kilogramma	800 milligramma	100 milligramma

^a soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 milligramma f'kull millilitru

Doża għal tfal ta' 3 snin u aktar, li jiżnu mill-anqas 15-il kilogramma li hadu mediċina antiretrovirali fil-passat (it-tabib tat-tifel jew tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)

It-tabib jaħdem id-doża t-tajba bbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla (ara t-tabella hawn taht). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-ghoti ta' doża darba kuljum jew ta' darbtejn kuljum għat-tifel/tifla tiegħek. Din id-doża m'għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 600 milligramma Darunavir Krka d.d. flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma Darunavir Krka d.d. flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum. It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli Darunavir Krka d.d. u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta' qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta' ppreskriva taħlita ta' pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa. It-tabib tiegħek ser jistabilixxi jekk il-pilloli ta' Darunavir Krka d.d. humiex tajbin għat-tifel/tifla tiegħek.

Għoti ta' doża darbtejn kuljum

Piż	Doża waħda hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	375 milligramma darunavir + 50 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
bejn 30 u 40 kilogramma	450 milligramma darunavir + 60 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
aktar minn 40 kilogramma*	600 milligramma darunavir + 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum

*Għal tfal ta' 12-il sena jew aktar u li jiżnu tal-anqas 40 kilogramma, it-tabib tat-tifel jew tifla tiegħek ser jistabilixxi jekk tistax tintuza d-doża ta' Darunavir Krka d.d. 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b'dawn il-pilloli ta' 600 milligramma. Qawwiet oħra ta' Darunavir Krka d.d. huma disponibbli.

Għoti ta' doża darba kuljum

Piż	Doża waħda ta' darunavir hija	Doża waħda ta' ritonavir^a hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	600 milligramma	100 milligramma

bejn 30 u 40 kilogramma	675 milligramma	100 milligramma
aktar minn 40 kilogramma	800 milligramma	100 milligramma

^a soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 milligramma f'kull millilitru

Istruzzjonijiet ghat-tfal

- It-tifel/tifla għandhom jieħdu Darunavir Krka d.d. dejjem ma' ritonavir. Darunavir Krka d.d. ma jistax jaħdem tajjeb minghajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu d-doži xierqa ta' Darunavir Krka d.d. u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk Darunavir Krka d.d. jiġi ordnat li jinghata darbtejn kuljum it-tifel jew tifla għandhom jieħdu doża waħda filgħodu, u doża waħda filgħaxija. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi l-iskeda ta' għoti ta' doži xierqa għat-tifel/tifla tiegħek.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu Darunavir Krka d.d. mal-ikel. Darunavir Krka d.d. ma jistax jaħdem tajjeb minghajr ikel. It-tip ta' ikel mhux importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibbilgħu il-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.

Jekk tieħu Darunavir Krka d.d. aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tieħu Darunavir Krka d.d.

Jekk tinduna **fi żmien 6 sigħat**, inti għandek tieħu d-doża li nsejt tieħu immedjatement. Dejjem huđhom ma' ritonavir u mal-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbeż id-doża li tkun suppost hađt u hu d-doži li jkun imiss bħas-soltu. Tihux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tirremetti wara li tieħu Darunavir Krka d.d. u ritonavir

Jekk tirremetti **fi żmien 4 sigħat** minn meta tieħu l-medicina, għandha tittiehed doża oħra ta' Darunavir Krka d.d. u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk inti tirremetti **aktar minn 4 sigħat** wara li tieħu din il-medicina, ma jkollokx bżonn tieħu doża oħra ta' Darunavir Krka d.d. u ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek **jekk m'intix ċert/a** dwar x'għandek tagħmel jekk taqbeż doża jew tirremetti.

Tiqafx tieħu Darunavir Krka d.d. minghajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Medicini kontra l-HIV jistgħu jgħaluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tiqafx tieħu Darunavir Krka d.d.. Kellek lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-dem xi kultant minħabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin

Problemi tal-fwied li xi kultant jistgħu jkunu severi ġew rapportati. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-dem qabel ma tibda Darunavir Krka d.d.. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew C kronika, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-dem aktar ta' spiss għax tinsab f'riskju akbar li jkollok problemi tal-fwied. Kellek lit-tabib tiegħek dwar is-sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied. Dawn jistgħu jinkludu li tisfar il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, awrina skura (kultur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieg tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigh, wegghat, jew uġigh u

skumdità fuq il-lemin taht il-kustilji.

Ir-raxx tal-ġilda (l-aktar meta jintuża flimkien ma' raltegravir), ħakk. Ir-raxx huwa ġeneralment ħafif għal moderat. Raxx tal-ġilda jista' jkun sintomu ta' sitwazzjoni severa rari. Huwa għalhekk importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar kif għandek tikkura s-sintomi tiegħek jew jekk għandux jitwaqqaf Darunavir Krka d.d..

Effetti sekondarji severi oħra kienu dijabete (komuni), u infjammazzjoni tal-frixa (mhux komuni).

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- dijarea.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- rimettar, dardir, uġiġh jew nefha fl-addome, dispepsja, gass
- uġiġh ta' ras, għeja, sturdament, nġhas, titrix, tnemnim jew uġiġh fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- uġiġh fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat tgħaġġel
- sensibilità fil-ġilda mnaqqa jew mhux normali, tingiż fil-partijiet tal-ġisem minħabba li jorqdu, disturb fl-attenzjoni, telf tal-memorja, problemi bil-bilanċ
- diffikultà biex tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-immieher, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal-istonku, jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefha qawwija fil-ġilda u tessuti oħra (l-aktar ix-xufftejn jew l-għajnejn), ekżema, toġħroq iż-żejjed, ixoqq l-għaraq bil-lejl, jaqa' x-xaġħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbaġġa' fid-dwiefer
- uġiġh fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħufija fil-muskoli, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmi.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġh
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' nġhas, depressjoni, ansjetà, ħolm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

Effetti sekondarji rari (li jistgħu jaffettwaw persuna 1 f'1,000)

- reazzjoni li tissejjaħ DRESS [raxx sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, għeja, nefha tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, zieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demmi bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- attakk tal-qalb, qalb tħabbat bil-mod, palpazzjonijiet
- disturbi viżwali
- sirdat, tħossok mhux normali
- tħossok konfuż jew diżorjentat, bidla bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-toġħma
- postumetti, tirremetti d-demmi, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- immieher inixxi
- griġħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġiġh fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demmi jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demmi u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: zieda f'xi whud miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek.

Xi effetti sekondarji huma tipiċi għall-mediċini kontra l-HIV li jagħmlu parti mill-familja

ta' Darunavir Krka d.d.. Dawn huma:

- uġiġh, sensitività jew debulizza fil-muskoli. F'okkazzjonijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Darunavir Krka d.d.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq l-ippakkjar wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Darunavir Krka d.d.

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, crospovidone, hydroxypropylcellulose, colloidal anhydrous silica; silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica) u magnesium stearate (E470b) fil-qalba tal-pillola u poly(vinyl alcohol), macrogol, titanium dioxide (E171), talc (E553b), yellow iron oxide (E172) u red iron oxide (E172) fil-kisja tar-rita.

Kif jidher Darunavir Krka d.d. u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) huma kannella fl-oranġjo, ovali, bikonvessi, imnaqqa b'marka S2 fuq naħa waħda. Dimensjoni tal-pillola: 19.5 x 10 mm.

Darunavir Krka d.d. pilloli miksijin b'rita huma disponibbli fi fliexken li fihom 30 pillola miksijin b'rita (flixxun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita), 60 pillola miksijin b'rita (2 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita), 90 pillola miksijin b'rita (3 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita) u 180 pillola miksijin b'rita (6 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita) f'kaxxa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifattur

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)

Krka Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>