

ANNESS 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 homor 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 $10^6/L$ fil-plażma. Meta wiehed jiddeċiedi li jibda kura b'darunavir f'pazjenti b'ha 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

Il-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 jbidlil 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-halq 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 jittieħed 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-dożi rakkomandati huma kif ġej:

- Għal adulti li jkunu diġà ħadu kura b'ART qabel mingħajr reżistenza għal darunavir assoċjata ma' mutazzjonijiet (DRV-RAMs)* u li għandhom $< 100,000$ kopja/ml ta' HIV-1 RNA u għadd ta' ċelluli $CD4+ \geq 100$ ċellula $\times 10^6/L$ fil-plażma (ara sezzjoni 4.1), tista' tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doża 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 ta' għoti tad-dożi 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, I33E, 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 jittieħdu mal-ikel jew 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum li jittieħdu 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 ġietx 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 ġietx determinata s'issa.

L-iskedi ta' dożi 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 li għadd ta' ċelluli ta' $CD4+ \geq 100$ 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 jaġi minn 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 ha 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 ha 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 hafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), madankollha 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 oġġ għal darunavir u jgħal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jinżien. 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 żidiet moderati fil-kreatinina tas-serum u tnaqqis moderat fit-tneħħija tal-kreatinina. Għalhekk, l-użu ta' tneħħija tal-kreatinina bħala stima ta' kemm tiffah 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 mehtieg l-ebda agġustament 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 joħorgu tqal waqt it-terapija bi darunavir/cobicistat għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6). Darunavir/ritonavir jista' jkollha alternattiva.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jiehdur 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 C).

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-induttur qawwi ta' CYP3A rifampicin u l-preparazzjonijiet magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*). L-ghoti 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 sensittiv għal induzzjoni b'CYP3A minn darunavir intensifikat b'ritonavir. L-użu flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A huwa kontraindikata, minhabba li dawn jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal cobicistat u darunavir li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku. Induttur qawwi 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-kliewi 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-halq (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 għet 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-halq 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' terapija b'darunavir.

Iż-żieda fid-doża ta' ritonavir minn dik rrakkommandata f'sezzjoni 4.2 m'affetwat sinifikament il-koncentrazzjonijiet ta' darunavir. Mhux rrakkomandat 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-koncentrazzjoni u jindika s-saturazzjoni tal-irbit. Għalhekk spostament ta' proteini ta' prodotti mediċinali jintrabu b'mod qawwi mal- α_1 -glikoproteina aċida, ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li diġà hadu kura b'ART qabel l-ghoti ta' doża darba kuljum

Darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'pazjenti li diġà jkunu hadu 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 għad ta' $\text{CD4}^+ < 100 \times 10^6/\text{L}$ (ara sezzjoni 4.2). Kombinazzjonijiet mal-aħjar skedi ta' għoti ta' dozi fl-isfond (OBRs - *optimised background regimen*) minbarra ≥ 2 NRTIs ma għewx studjati f'din il-popolazzjoni. Hija disponibbli dejta limitata f'pazjenti bi grupp ta' HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumie x B (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir mhux rrakkomandat 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 ntweri 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 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 msehbin 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 kienu rrapportati b'mod rari (< 0.1%), u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati nekroliżi epidermali tossika u reazzjoni akuta ta' bżieġaq b'materja mifruxa. Darunavir għandu jitwaqqaf immedjatament 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 ġeneral, għeja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selhiet fil-ħalq, kongunktivite, epatite u/jew eosinoflija.

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' anomalitajiet 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 għal 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. Zieda 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-aġġar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għeja, anoressija, tqalliġh, 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 imwahnal mal-proteini fil-plażma, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif 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 hafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitnehhew b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demm jew id-dijalisi tal-peritoneu. 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-tnehhija stmata tal-kreatinina minhabba inibizzjoni ta' sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli. Dan għandu jitties jekk darunavir ma' cobicistat jingħata lill-pazjenti li fihom l-istima tat-tnehhija 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-ġoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u cobicistat huwiex assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi fil-livell meta mqabbla ma' skedi li jinkludu tenofovir disoproxil mingħajr cobicistat.

Pazjenti morda bl-emofilja

Kien hemm rapporti ta' zieda fil-fsada, inkluż ematomi spontani 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-ġotja 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 jahdem 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' ssehh zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju 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-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tinrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju 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 hafna 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 uġiġġat jew ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fil-moviment.

Sindrome infjammatorja 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' ssehh 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 gimħat 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 bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammtorji 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 hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Diversi mill-istudji ta' interazzjoni saru b'darunavir mogħti b'doži aktar baxxi mid-doži rrakkomandati. L-effetti fuq il-prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu jistgħu għalhekk jkunu meqjusa inqas milli tabilhaqq huma u jista' jkun indikat monitoraġġ kliniku tas-sigurtà. Għal informazzjoni shiħa dwar interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra ara sezzjoni 4.5.

Intensifikatur farmakokinetiku u mediċini oħra użati flimkien miegħu

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

- Darunavir intensifikat b'cobicistat huwa aktar sensittiv għal induzzjoni minn CYP3A: għalhekk l-użu ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3), u l-użu flimkien ma' indutturi ħfief sa moderati ta' CYP3A mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' darunavir/ritonavir u darunavir/cobicistat flimkien ma' lopinavir/ritonavir, rifampicin u prodotti magħmula mill-l-ħerjex li fihom St John's wort, *Hypericum perforatum*, huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.5).
- B'kuntrast ma' ritonavir, cobicistat m'għandux effetti ta' induzzjoni fuq l-enzimi jew il-proteini tat-trasport (ara sezzjoni 4.5). Jekk il-farmakointensifikatur jinbidel minn ritonavir għal cobicistat, hija meħtieġa l-kawtela waqt l-ewwel għamgħtejn ta' kura b'darunavir/cobicistat, b'mod partikolari jekk id-doži ta' kwalunkwe prodott mediċinali li qed jinġhata miegħu ġew titrati jew aġġustati waqt l-użu ta' ritonavir bħala farmakointensifikatur. F'dawn il-każijiet jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-mediċina mogħtija flimkien miegħu.

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

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

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

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jista' jkun differenti skont jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala farmakointensifikatur. Ir-rakkomandazzjonijiet mogħtija għall-użu ta' darunavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jista' għalhekk ikun differenti skont jekk darunavir jiġix intensifikat b'ritonavir jew cobicistat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), u hija meħtieġa l-kawtela wkoll matul l-ewwel darba li tingħata l-kura jekk il-farmakointensifikatur jinbidel minn ritonavir għal cobicistat (ara sezzjoni 4.4).

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

Darunavir u ritonavir huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A ikunu mistennija jżidu t-tneħħija ta' darunavir u ritonavir, li jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma u konsegwenza ta' dan dik ta' darunavir, li jwassal għal 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-tnehhija 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 sensittiv 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 kontra-indikat (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 oghla 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-tnehhija 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-possibiltà 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 itawwalu 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-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma (eż. dabigatran etexilate, digoxin, statins u bosentan; ara t-Tabella ta' interazzjoni taħt).

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

Ir-rakkomandazzjonijiet għal darunavir intensifikat b'ritonavir huma adegwati anke għal darunavir intensifikat b'cobicistat għal dawg 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 jinduċi 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 dawg irrakkomandati jew bi skedi ta' għoti differenti (ara sezzjoni 4.2 Fozzoloġija). L-effetti fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas mill-veru huwa u jista' jkun indikat monitoraġġ kliniku tas-sigurtà.

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk jintuza 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, hlief 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, jintuza 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 aġġustament 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 stomku 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-tobi 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 inaqqas it-tnehhija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tnehhija tal-kreatinina tintuża għal aġġustament fid-doża ta' tenofovir disoproxil.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' darunavir intensifikat.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinix 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 intensifikat.	Darunavir intensifikat jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat inaqqas it-tnehhija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tnehhija tal-kreatinina tintuża għal aġġustament fid-doża ta' emtricitabine jew lamivudine.
Impedituri tan-non-nucleo(s)tide reverse transcriptase (NNRTIs)		

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' dozi ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4). L-għoti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (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. L-għoti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C_{min} ↑ 47% nevirapine C_{max} ↑ 18% #darunavir: il-konċentrazzjonijiet kienu konsistenti ma' dejta storika (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża. L-għoti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
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 intensifikat u rilpivirine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – mingħajr l-għoti 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 mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' atazanavir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.

	#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 moghti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li tehtieg farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).
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 moghti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jista' jkun mehtieg agġustament fid-doża ta' indinavir minn 800 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum f'każ ta' intolleranza. Darunavir moghti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li tehtieg farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).
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' 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	Mhuwiex irrakkomandat li tħallat saquinavir ma' darunavir moghti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Darunavir moghti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li tehtieg farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).
Impediment 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-tahlita ma' għewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat u t-tahlita 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 jinghamta 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-ghoti 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' jeħtieġ li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tiegħu fit-tul jew li ddum ma' seħħi.
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepiridil 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 meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jinghamta flimkien ma' darunavir intensifikat. L-ghoti 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 jinghamta 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 jinghamta ma' darunavir intensifikat.

	#darunavir C_{min} ↑ 1% #darunavir C_{max} ↓ 17% 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)	Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rrakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ma ġewx 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' ħruġ ta' demm. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	L-użu ta' darunavir intensifikat u dawn l-antikoagulanti mhux jirakkomandat.
Dabigatran Ticagrelor Clopidogrel	Ma ġewx studjati. L-għoti flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jwassal għal żieda sostanzjali fl-esponiment għal dabigatran jew ticagrelor. Ma ġewx 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-effettività ta' kontra l-plejtlits ta' clopidogrel.	L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dabigatran jew ticagrelor huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' clopidogrel flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlits li ma jiġux affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġewx studjati. Konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat.	Huwa rrakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata ma' darunavir intensifikat.
ANTI-KONVULŻIVI		
Phenobarbital Phenytoin	Ma ġewx studjati. Phenobarbital u phenytoin huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet 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-mediċini. L-użu ta' dawn il-mediċini ma' darunavir/cobicistat huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Carbamazepine 200 mg darbtejn 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 jseħħu li għandhom x'jaqsmu ma' carbamazepine. Il-konċentrazzjonijiet

		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. L-użu ta' carbamazepine ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' clonazepam.
ANTIDEPRESSANTI		
Paroxetine 20 mg darba kuljum Sertraline 50 mg darba kuljum Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ 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). L-użu ta' darunavir intensifikat u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Jekk jingħataw antidepressanti flimkien ma' darunavir intensifikat, il-mod li bih huwa rrakkomandat 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 jibdwu kura b'darunavir intensifikat, għadhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant. Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.
ANTI-DIABETIĊI		
Metformin	Ma ġiex studjat. Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi 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 rrakkomandat 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 l-hija rrakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-ghoti 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} ↑ 31% (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 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' 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.	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 darb'bejn 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 ingħata 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 zieda 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, zieda 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-ghoti 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' zieda fil-każijiet avversi li s-soltu jkunu assoċjati ma' dawn is-sustanzi. Għandu jkun hemm
--	--	--

Everolimus Irinotecan		attenzjoni meta wiehed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' darunavir intensifikat. L-użu flimkien ta' everolimus jew irinotecan u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti 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)	Jista' jkun mehtieg tnaqqis fid-doża ta' dawn il-mediċini meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. L-ghoti flimkien ta' darunavir intensifikat u lurasidone, pimozide jew sertindole huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
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 rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata 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 rrakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat.
KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosteroidi mmetabolizzati primarjament minn CYP3A (inkluż betametasona, 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 jkun mistennija meta fluticasone jingħabed man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu	L-użu flimkien ta' darunavir intensifikat ma' kortikosteroidi (irrotot 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 soppressjoni 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 mmonitorjat

	qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingibed man-nifs jew li jinghata minn ġol-imnieher. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumie x magħurfa. Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jinghataw flimkien ma' darunavir intensifikat, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metaboliżmu minn CYP3A eż. beclomethasone għandhom jitqiesu b'mod partikolari għal użu fit-tul.
Dexamethasone (sistemiku)	Ma ġiex studjat. Dexamethasone jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b'kawtela meta jinghata flimkien ma' darunavir intensifikat.
ANTAGONISTI TAR-RICETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma. Bosentan huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u jiewal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	Meta mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata. L-ġhotti flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat u bosentan mhuw iex irrakkomandat.
ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)		
<i>impedituri tal-protease NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)	L-użu ta' darunavir intensifikat flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuw iex rrakkomandat li taġti darunavir intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
PRODOTTI TAL-ĦEJJEX		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ma ġiex studjat. St John's wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir jew il-farmakointensifikaturi tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)	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. Esponiment għal darunavir (u anke esponiment għal ritonavir) jista' jkun li jżied 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.
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 jinghataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkometanti ta' darunavir intensifikat mogħti flimkien 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 # 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-ghoti ta' atorvastatin u darunavir intensifikat huwa mixtieq, huwa rrakkomandat li tinbada doża ta' atorvastatin ta' 10 mg darba kuljum. Żieda bil-mod il-mod fid-doża ta' atorvastatin tista' tni 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-ghoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir intensifikat, huwa rrakkomandat 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 pubblika b' darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] b' darunavir/cobicistat 800/150 mg	Meta jkun meħtieġ l-ghoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir intensifikat huwa rrakkomandat 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 OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jinghata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RICETTURI H₂		
Ranitidine 150 mg darbejn kuljum	# darunavir AUC ↔ # darunavir C _{min} ↔ # darunavir C _{max} ↔	Darunavir intensifikat jista' jinghata 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 jinghataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-medicina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-ghoti tagħhom flimkien. L-użu flimkien ta' everolimus u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.

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 twal ta' żmien. Għalhekk, hija rrakkomandata soveljanza klinika minhabba li l-kura ta' manteniment jista' jkollha bżonn tkom 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} ↑ 46% naloxone AUC ↔ naloxone C _{min} ND naloxone C _{max} ↔	Ir-relevanza 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 rrakkomandata
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analġeġiċi fil-plażma. (imbizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata ma' dawn l-analġeġiċi.
KONTRAĊETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum)	drospirenone AUC ↑ 58% [€] drospirenone C _{min} ND [€] drospirenone C _{max} ↑ 15% [€] ethinylestradiol AUC ↓ 30% [€] ethinylestradiol C _{min} ND [€] ethinylestradiol C _{max} ↓ 14% [€] [€] b' darunavir/cobicistat	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 C _{max} ta' norethindrone ↔ ^β ^β b' darunavir/ritonavir	Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rrakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estrogenu jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estrogenu bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza

		tal-estrogenu.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-ghoti 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 wahdu 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 rrakkomandata doża wahda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'4 siegħa, doża wahda ta' vardenafil li ma' taqbiżx 2.5 mg f'72 siegħa jew doża wahda 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' jgħid li 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 ddu għal tul ta' hin u sinkope). Għalhekk l-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-ghoti 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-ghoti flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini. Jekk midazolam parenterali jingħata	Hija rrakkomandata 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, tissuġġerixxi 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 GHAL 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 dawwrrakkomandati jew bi skeda ta' għoti ta' dożi 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. fosamprenavir 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 treditgħ

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 ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, hla 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).

Treditgħ

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 ftit li xejn għandu l-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' 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 ma' 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, ugiġħ ta' ras u rimettar. L-aktar reazzjonijiet frekwenti serji huma insuffiċjenza renali akuta, infart miyokardjali, 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 kienu 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 ġew 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, sensittività 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 ta' 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-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	tromboцитopenija, newtropenija, 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 jstimula it-tirojda fid-demem
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni	dijabete mellitus, ipertriglicerajdimja, iperkolesterolemja, iperlipidimja
mhux komuni	gotta, anoreksja, tnaqqis fl-apetit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, iperglicemija, reżistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-apetit, polidipsja, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demem
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	insomnija
mhux komuni	depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl-irqad, homi 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	letargija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, heddlja ta' irqad
rari	sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faġi tal-irqad
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	
mhux komuni	iperimija konguntivali, għajn 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 miokardjaku, angina pectoris, QT tal-elettrokardjogram imtawwal, takikardija
rari	infart mijokardjaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	

mhux komuni	qtugħ ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
rari	rinorea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni hafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligh, uġigh fl-addome, žieda 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, žieda fil-lipase, tifwied, disastesija orali
rari	stomatite, rimettar bid-demmm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni	žieda fl-alanine aminotransferase
mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatozi epatika, epatomegalija, žieda fl-aminotransferase, žieda fl-aspartate aminotransferase, žieda fil-bilirubin fid-demmm, žieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, žieda fil-gamma-glutamyl transferase
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	angjosedima, raxx mifruħ, dermatite allergika, urtikarja, ekżema, ħmura, iperidrosi, għaraq bil-lejl, alopeċja, akne, ġilda xotta, pigmentazzjoni fid-difer
rari	DRESS, sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dermatite tas-saborrea, ġerħa fil-ġilda, kserodema
mhux magħruf	nekroliżi epidermali tossika, reazzjoni akuta ta' bżieħaq b'materja mifruħa
<i>Disturbi muskoluskeltriċi u fit-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	mijaġġja, osteonekrozi, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġigh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozi, žieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm
rari	ebusija muskoloskeletalika, artrite, ebusija tal-ġog
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitijaži, žieda fil-kreatinina fid-demmm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
rari	tnaqqis 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, 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 psikiatriċi</i>	
komuni	holm mhux normal
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni hafna	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni hafna	dijarea, nausja
komuni	immettar, 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-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
komuni hafna	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura, raxx bil-ħakk, raxx mifruħ u dermatite allergika
komuni rari	aṅġioedima, ħakk, urtikarja
mhux	reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici*, sindrome ta' Stevens-Johnson*
mhux rari	nekroliżi tossika tal-epidermide*, reazzjoni akuta ta' bżieġaq b'materja mifruħa*
<i>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
komuni	mijalgja
mhux komuni	osteonekrozi*
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	ginekomastja*
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	għeja
mhux komuni	astenja

Investigazzjonijiet	
komuni	zieda fil-livell tal-kreatinina fid-dem

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

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx

Fi provi klinici, ir-raxx kien il-biċċa l-kbira hafif sa moderat, li hafna drabi sehh fl-ewwel erba' gimghat tal-kura u fieq meta tkomplew jittiehdu aktar dozi. F'kazijiet ta' reazzjoni qawwija fil-gilda ara t-twissija f' sezzjoni 4.4. Fi prova b'fergħa wahda li investigat darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum u antiretrovirali ohra 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' dawh li kien fihom darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir/ritonavir. Ir-raxx li kien ikkunsidrat mill-investigatur li kien relatat mal-medicina, sehh 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 klinici kien minn hafif 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-dem jistghu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet muskuloskeletalici

Zieda f'CPK, ugiġh 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 avvanzata jew esponiment fit-tul għal terapija b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali (CAR). Il-frekwenza m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome infjammatorja ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV u b'immunodeficienza serja fil-bidu tat-trattament b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali (CAR), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għall-infezzjonijiet li ma' jurux sintomi jew għal infezzjonijiet opportunistici 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 jistghu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Fsada f'pazjenti li għandhom l-emofilja

Kien hemm rapporti ta' zieda 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 pedjatrici hija bbażata fuq analizi ta' 48 gimgha 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 rċievew pilloli darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali ohra.
- 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

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-demm 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 mnaqsa għal darunavir (medda: 23-50 darba) kellhom fihom bejn 2 u 4 sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku fil-gene protease. Is-suxxettibbiltà mnaqsa għal darunavir tal-virusis li figgiew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tigi 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 (V11L, V32L, 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-ogħla 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 suxxettibbiltà mnaqsa, 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' tahlita ta' ART oħra.

It-tabella t'hawn taħt turi l-iżvilupp ta' mutazzjonijiet ta' protease tal-HIV-1 u telf ta' suxxettibbiltà għall-RS 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 (magħguri) 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 ^a	
	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 deġta ta' genotip li jiżviluppa mutazzjonijiet ^b , fil-punt finali, n/N		
Mutazzjonijiet primarji (maġġuri) għall-PI RAMs għall-PI	0/8 2/8	1/7 1/7
Numru ta' individwi, b'falliment viroloġiku u deġta ta' fenotip li juri reżistenza għall-PIs, fil-punt finali, 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 żieda 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 kienx 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 rċewew 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 kollhom genotip 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-ġimgha 48 mill-prova GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Riżultati fil-Ġimgha 48	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)	-3.04	-2.39	-2.97
Medja ta' bidla fl-għadd taċ-celluli CD4 ⁺ ^b mil-linja bażi	+174	+102	+170

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritm 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 ġimgha 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 ferġat 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 ġimgha u tas-96 ġimgha mill-prova ARTEMIS:

	ARTEMIS					
	Ġimgha 48 ^a			Ġimgha 96 ^b		
Effetti	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 ⁺ 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 ⁺ 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 ⁺ ghadd taċ-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 ⁺ ghadd taċ-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 taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10 ⁶ /L) ^e	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 min-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 dawvk 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 jgħaminaw 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 taħt). Il-żewġ ferġhat 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 ⁺ 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-ghadd tač-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-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-margini ta' non-inferjorità ta' 12% ddefiniti minn qabel) meta mqabbel ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum kemm għall-popolazzjonijiet IDT kif ukoll OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà hadu ART m'għandux jintuza 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' Fażi II b'tikketta tlietgħaraf 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. Il-rispons viroloġiku kien infisser bħala tnaqqis fit-tagħbija virali ta' HIV-1 RNA ta' mill-inqas 1.0 log₁₀ kontra l-linja baži ta' riferiment.

DIONE	
<i>Riżultati f'ġimgha 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-ghadd 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 ugħali għal 0.

Fil-prova GS-US-216-0128 ta' Fażi II/III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuza ġew evalwati l-effikaċja, s-sigurtà, u l-farmakokinetika ta' darunavir 800 mg u cobicistat 150 mg (mogħtija bħala 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 hadu 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 stmat 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 seħħet l-ebda trasmissjoni mill-omm għat-tarbija fit-trabi li twieldu lill-31 individwa li baqgħu fuq it-trattament antiretrovirali sal-hlas. 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' cobicistat jew ritonavir, ġie evalwat f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment 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 $\alpha 1$ -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-halq. 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-halq 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 jaffettwax l-esponiment għal darunavir.

Distribuzzjoni

Bejn wieħed u ieħor 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 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 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 wieħed u ieħor 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta' ^{14}C -darunavir setgħet tingabar lura mill-ippurgar 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 hađu kura qabel, li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u kienu jiżnu mill-anqas 20 kg, uriet li dożi 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 rċew 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: 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 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_{tau} *geometric mean adolescent exposure*) kienet tixxiebah għal darunavir u żdiedet 19% għal cobicistat meta mqabbla ma' esponimenti miksuba fl-adulti li rċievu 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, ġimgha 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_{tau} (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_{tau} (ng/mL) ^d	1,311 (74.0) 947	1,087 (91.6) 676	0.71 (0.34-1.48)
PK COBI Parametru			
AUC_{tau} (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_{tau} (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' Ġimgha 24 minn individwi li rċievu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

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

^c N=57 għal AUC_{tau} u C_{tau} .

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

^e N=57 u N=5 għal GLSM ta' C_{tau} 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 differenzi 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 fit aktar għoli għal darunavir (16.8%) fin-nisa infettati bl-HIV meta mqabbla mal-irgħiel. Id-differenza m'hijiex klinikament 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-provvi li l-konċentrazzjonijiet totali ta' darunavir fil-plazma f'individwi b'indeboliment epatiku hafif (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 imwarrha 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 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 imnaqqsa 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 bħala 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 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 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'annimali gerriema l-organi mimsusa identifikati kienu s-sistema ematopoietika, is-sistema tat-tgħaqid tad-demem, il-fwied u t-tirojde. Tnaqqis varjabbli iżda limitat kien osservat fil-parametri li għandhom x'jaqsmu maċ-ċelluli ħomor tad-demem, 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-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 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/gurnata u b'livelli ta' esponiment anqas minn (AUC- 0.5 drabi) daww 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 daww 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-ghajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieħ li wrew ir-rispons għall-hasda fil-15-il gurnata ta' treddiegh u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegh. Dawn l-effetti jistghu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieħ 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 oghla b'konvulzjonijiet f'xi waħd 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-eťa 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-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 gurnata jew 500mg/kg (doża ripetuta) mill-eťa ta' 23 sa 50 gurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma daww osservati f'firien adulti.

Minhabba inċerteżzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-demm u l-moħh u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir in' għandux jintuża f'pazjenti tfal taħt l-eťa 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 kull um 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-inċidenzi ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde kienu innutati 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-annimali gerriema huma kkunsidrati ta' rilevanza limitata għall-bnedmin. L-amministrazzjoni ripetuta ta' darunavir lill-firien ikkawżat indurazzjoni tal-enzimi epatiċi mikrosomali u żiedet l-eliminazzjonni tal-ormon tat-tirojde, li jippridiponi 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' daww 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-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) – *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-ftuh: 3 xhur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go 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 flixxen ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 90 pillola: 3 flixxen ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 180 pillola: 6 flixxen 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 flixxen 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

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 naha 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 diġà hađu kura b'antiretrovirali (ART), inkluż dawk li qabel kienu diġà għew ikkurati hafna.
- Għall-kura ta' infezzjoni b'HIV-1 f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 3 snin u li mill-anqas għandhom piż tal-gisem ta' 15 il kg.

Id-deċiżjoni li jinbada 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 ġenetiċi assoċjati 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 tinbada 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' jinbada 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-ghoti tad-doża 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' għoti 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

^asoluzzjoni 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 hinkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għal pazjenti tfal hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem u ta' 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

^ab 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-ghoti 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-ghoti 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-hin 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 ha 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 ha l-mediċina, il-pazjent ma jkollux bżonn jieħu doża oħra ta' darunavir flimkien ma' ritonavir sal-hin 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 hafif (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 jgħaġġal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jhżien. 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 li 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).

Metodi 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-ġoti flimkien ta' rifampicin ma' darunavir ma' doża baxxa fl-istess hin ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

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

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

L-ghoti flimkien ta' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, ma' sustanzi attivi li jiddependu hafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom u li l-konċentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' ġrajjet 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-kliwi 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 ohra (ara sezzjoni 5.2). Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel il-bidu ta' terapija bi darunavir.

Iż-żieda fid-doża ta' ritonavir minn dik rakkommandata f'sezzjoni 4.2 m'affetwatx sinifikament il-konċentrazzjonijiet 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-konċentrazzjoni 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' dozi fl-isfond (OBRs - *optimised background regimen*) minbarra ≥ 2 NRTIs ma ġewx 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 joghlew, 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-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati nekroliżi epidermali tossika u reazzjoni akuta ta' bżieġaq b'materja mifruxa. Darunavir għandu jitwaqqaf immedjament 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 tiflahx b'mod ġenerali, għeja u għeja fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selhiet fil-halq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofiliya.

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' anomalitajiet 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 joghġbok 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 nbdiet 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 joghlew b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għeja, anoressija, tqalligh, suffeja, awrina skura, sensittività 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 imwahnal mal-proteini fil-plażma, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Indeboliment renali

M'hemm bżonn ta' l-ebda prekawzzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża ta' darunavir/ritonavir f'pazjenti b'indeboliment renali. Minhabba li darunavir u ritonavir jehlu hafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitnehhew 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).

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 whud 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 jahdem 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' ssehh 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' hajja. 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 ġeja minn hafna 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'tahlita ta' għadd ta' mediċini (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ifittxu parir mediku jekk ikollhom uġigħijiet jew ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fil-moviment.

Sindrome infjammatorja 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' ssehh reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jkunx sintomi jew opportunisti 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 fit għaxxat 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 jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu hafna 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 ogħla 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' dar(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 u 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' grajjet 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' 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 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 medicinali li jaffettwaw l-esponiment ta' darunavir/ritonavir

Darunavir u ritonavir huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti medicinali 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 medicinali 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 medicinali 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 geometriku 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 medicinali li ma jaqblux mal-prodott (indikati b'[#] tabella hawn taħt) saru b'dożi ta' darunavir anqas minn dawg irakkommandati jew b'għoti tad-doża b' mod differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija). L-effetti fuq prodotti medicinali 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 medicina u oħra minn jgħaxx komprensiva u għalhekk it-tikketta ta' kull medicina li tittiehed flimkien ma' darunavir għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni marbuta mar-rotta ta' metabolizmu, is-sensitività ta' reazzjonijiet ta' interazzjoni, riskji possibbli, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu dwar l-għoti tagħhom flimkien.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDICINALI OĦRAJN		
Prodotti medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil geometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' medicini 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 $\leftrightarrow$ * * BI-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)ide 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 vojgħ, għalhekk huwa

	darunavir C_{max} ↔	ghandu jinghata siegħa qabel jew sagħtejn wara li darunavir/ritonavir jinghataw 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 jinghata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġà għandhom mard sistemiku jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jieħdu sustanzi nefrotossici.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rrakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuza 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' jintuza ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża.
Impedituri tan-non-nucleo(s)ide reverse transcriptase (NNRTIs)		
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 jinghata 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-ahjar. Jekk efavirenz se jintuza flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandha tintuza 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' jinghata 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-ghoti 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-tahlita ma' gewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u t-tahlita 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-ADRENORIĊETTURI		
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 għerx 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' ssehh.
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone	Ma għerx 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 rrakkomandat 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 rrakkomandat li fil-bidu tal-kura tiġi preskritta l-aktar doża baxxa possibbli ta' digoxin f'każ li digoxin jingħata lill-pazjenti li qed jiehdu 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-kliem għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rrakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-ġhoti ta' darunavir flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-antikoagulant, li jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' hrug 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 ġewx studjati. L-ġhoti flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jwassal għal żieda sostanzjali fl-esponiment għal dabigatran jew ticagrelor.	L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dabigatran jew ticagrelor huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Ma ġewx studjati. L-ġhoti 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-plejtlits ta' clopidogrel.	L-ġhoti ta' clopidogrel flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlits li ma jiġux affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġiex studjat. Koncentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' darunavir b'doża	Huwa rrakkomandat 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 darbtejn 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 jsejtnu jsejtnu li għandhom x'jaqsin 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 innaqqis b'25% sa 50% fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-ġħoti 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. Barra dan, il-pazjenti li qegħdin fuq doża stabbli ta' dawn l-antidepressanti, li jibdwew kura b'darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir, għadhom jiġu ssorveljati għar-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} ↔	
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.
MEDICINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ġħoti ta' domperidone flimkien ma' darunavir intensifikat huwa kontra-indikat.

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-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-ġhotti 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 dożi 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 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'	It-tahlita ta' rifapentine u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhijiex irrakkomandata.

	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.	It-tahlita ta' rifampicin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir 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 originali + 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 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' rifabutin 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 suffiċjali dwar il-kura xierqa tat-tuberkulożi 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.
ANTINEOPLASTIČI		
Dasatinib Nilotinib Yimbastine Vincristine	Ma ġewx studjati. Darunavir 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 mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir li jwassal għall-possibbiltà ta' żieda fil-każijiet avversi li s-soltu jkunu assoċjati ma' dawn is-sustanzi. Għandu jkun hemm attenzjoni meta wiehed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

Everolimus Irinotecan		L-ghoti fl-istess waqt ta' everolimus jew irinotecan u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwix irrakkomandat.
ANTIPSIKOTIĊI/NEUROLETTIĊI		
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 betametasone, 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-sindrom ta' Cushing u soppressjoni 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 soppressjoni tal-glandoli adrenalni. L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwix irrakkomandat 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-

	imnieher. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumieq magħhurfa. Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiġdiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metaboliżmu minn CYP3A eż. beclomethasone għandhom jitqiesu b'mod partikolari għal użu fit-tul.
Dexamethasone (sistemiku)	Ma ġiex studjat. Dexamethasone jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	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. Bosentan huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u jiewal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	Meta mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata.
ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)		
<i>impedituri tal-protease NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)	L-użu ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuwiex rrakkomandat li taġġi darunavir intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
PRODOTTI TAL-HXEJJEJ		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Ma ġiex studjat. St John's wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)	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 jżid 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.

IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Lovastatin Simvastatin	Ma ġewx studjati. Lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom żieda aċċentwata fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-koncentrazzjonijiet 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 kontraindikata (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-ghoti ta' atorvastatin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa mixtieq, huwa rrakkomandat 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% [¶] żieda sa hames darbiet aktar deheret f' sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-ghoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rrakkomandat 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 pubblikata b' darunavir/ritonavir	Meta jkun meħtieġ l-ghoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rrakkomandat 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 OHRA LI JIMMUNIFIKAW 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-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H ₂		
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	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-ghoti tagħhom flimkien.
Everolimus		L-użu flimkien ta' everolimus u

		darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat.
AGONISTI TAR-RIĊETTURI 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 agġustament 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 agġustata 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' agġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' darunavir/ritonavir iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rrakkomandata.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analġeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitaraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata ma' dawn l-analġeġiċi.
KONTRAĊETTIVI 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 monitaraġġ 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 bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estrogenu.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-ghoti 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-ghoti 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' taqbiżx 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 żieda 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-ghoti 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-ghoti ta' tadalafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat
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 mingħajr 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-koncentrazzjoni ta' dawn il-mediċini. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-koncentrazzjoni 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 rrakkomandat 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 jkun 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. 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'doża ta' darunavir inqas minn dawk rrakkomandati jew bi skeda ta' ġhoti 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 mhux irrakkomandata.

‡ L-istudju kien 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.

Treddigh

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/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' ritonavir m'għandu l-ebda effett jew ftit 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' medicini li kien fihom darunavir flimkien ma' 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 individwi 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 ġimgħat. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati l-aktar frekwenti fi provi kliniċi jew bħala rapporti spontanji huma dijarea, tqalligh, raxx, neġh 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 ġimgħa ta' analizi, 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 haġfa. Ma ġewx identifikati sejbiet oħra ta' sigurtà fil-192 ġimgħa ta' analizi 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 jitnizzlu l-ewwel. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni haġfa ($\geq 1/10$), 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	Reazzjoni avversa
Kategorija ta' frekwenza	
<i>Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
mhux komuni	herpes simplex
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	

mhux komuni	tromboċitopenija, newtopenija, 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 jstimula it-tirojde fidemm
<i>Disturbi fil-metaboliżmu 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 fidemm
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	insomnja
mhux komuni	depressjoni, diżorjament, 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-fażi tal-irqad
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	
mhux komuni	iperimija konguntivali, għajn 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, palpatazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
mhux komuni	qtuġh ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
rari	rinorea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	

komuni hafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligh, uġigh 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' taht il-ġilda</i>	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	anġioedima, 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' bżieġaq b' materja mifruqa
<i>Disturbi muskolu-skeltriki u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	mijaġġja, osteonekrozi, spażmi fil-muskoli, dghufija fil-muskoli, artralġja, uġigh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozi, zieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm
rari	ebusija muskuloskeletalika, artrite, ebusija tal-ġog
<i>Disturbi fil-kliwi u fit-sistema urinarka</i>	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitjażi, zieda fil-kreatinina fid-demmm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturi, 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, uġigh fis-sider, edima periferali, telqa' mingħajr sinjali ta' mard, thoss is-shana, irritabbiltà, uġigh
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 hafif sa moderat, li hafna drabi sehh fl-ewwel erba' gimghat tal-kura u fieq meta tkomplew jittiehdu aktar dożi. F'każijiet ta' reazzjoni qawwija fil-gilda 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' dawh li kien fihom darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir/ritonavir. Ir-raxx li kien ikkunsidrat mill-investigatur li kien relatat mal-mediċina, sehh 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 hafif sa moderat fis-severità u ma rriżultax fit-twaqqif tat-terapija (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metaboliċi

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

Anormalitajiet muskuloskelettriċi

Żieda f'CPK, uġigh fil-muskoli, mijosite u rament rabdomajalożi 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 minjex 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' ssehh 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 jseħhu hafna 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 gimgha 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 dawk 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. Doži 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' 4.5×10^{-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 μ M 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 magħżula ma setgħux jikbru fil-preżenza ta' konċentrazzjonijiet ta' aktar minn 400 nM darunavir. Virusis magħżula 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 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-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 Gimgha 192	ODIN Gimgha 48		TITAN Gimgha 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 ġimgha tal-prova *TITAN* tal-Fażi III f'pazjenti li ġieli ħadu ART qabel iżda qatt ma ħadu lopinavir fuq l-analiżi ta' 48 ġimgha 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 ġimgha 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 ferghat użaw Sfond bl-Aħjar Użu ta' Teħid 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 ġimgha 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=FI

Fir-48 ġimgha in-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku b'darunavir/ritonavir, definit b'ħala l-perċentwal 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 ġimgha 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 ġimgha 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 ferġat 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% (-49.2; 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)	73.8% (26/33)	-6.1% (-2.6; 13.7)
Oħrajn ^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-algoriżmu 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-margini ta' non-inferiorità 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 kienet għadha 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 kienet fallaw aktar minn skeda waħda ta' għoti ta' dozi li kienet fih Pl. OBR li kienet 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		
Riżultati	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 ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x10 ⁶ /L) ^b	103	17	86 (57; 114)	133	15	118 (83.9; 158.0) ^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' daww li rrispondew fit-48 ġimgha) baqgħu jirrispondu fis-96 ġimgha.

Linja bażi ġenotipika jew fenotipika u l-effetti viroloġiċi

Il-ġenotip u l-FC ta' darunavir fil-linja bażi (bidla fis-suxxettibbiltà fejn għandha x'taqsam mar-riferenza) intwerew li kienu fattur ta' tbassir 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 bażi^a, u l-FC ta' darunavir fil-linja bażi u permezz tal-użu ta' enfuvirtide (ENF): Bħala analizi trattata tal-provi *POWER* u *DUET*.*

	Numru ta' tibdiliet ġenetiċi fil-linja bażi ^a				Linja bażi ta' DRV FC ^b			
Rispons (HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fil-ġimgha 24) %, n/N	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, I32I, 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-toġhma) 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%) reġġu 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 bi-HIV-1 li kienu diġà ħadu kura b'ART fil-passat, li kellihom 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 gie smat fi prova klinika ta' 36 mara tqila (18 f'kull fergha) waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala, u wara t-twelid. Ir-rispons virologiku nżamm matul il-perjodu tal-istudju fiż-żewġ ferghat. Ma sehhet l-ebda trasmissjoni mill-omm għat-tarbija fit-trabi li twieldu lill-31 individwa li baqgħu fuq it-trattament antiretrovirali sal-hlas. Ma kien hemm l-ebda sejbiet godda rilevanti b'mod kliniku dwar sigurtà meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà maghruf ta' darunavir/ritonavir f'individwi adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-taghrif farmakokinetiku ta' darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir, gie evalwat f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment 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' tigi spjegata permezz tal-koncentrazzjonijiet 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. 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-ogħla konċentrazzjoni ta' darunavir fil-plażma fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir generalment 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' 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 wieħed u ieħor 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 ± 59.6 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 esklusivament 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 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 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-tnehhija 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 hađu 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-anqas 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 f'12-il-pazjent pedjatriku mhux ikkurati b'ART, ta' bejn 12 sa < 18-il sena u li kienu jiżnu mill-anqas 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'adolescenti li għandhom esperjenza tat-trattament ta' bejn l-etajiet ta' 12-il sena sa < 18-il sena u li jiżnu mill-anqas 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 għad ta' < 100 ċellula 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 hađu kura qabel, li kellhom etajiet minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu mill-anqas 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-immodellar 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-anqas 15-il kg li jew ikunu pazjenti pedjatriċi li ma jkunu qatt hađu kura b'ART qabel jew li jkunu hađu kura qabel li ma jkollhomx DRV-RAMs* u li fil-plażma jkollhom < 100,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għad 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 ftit aktar għoli għal darunavir (16.8%) fin-nisa infettati bl-HIV meta mqabbla ma' l-irġiel. Id-differenza m'hijiex klinikament 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'dożi 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 hafif (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) 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 bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali kien generalment inqas waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid. Madankollu, għal darunavir mhux marbut (i.e. attiv), il-parametri farmakokinetiċi kienu inqas imnaqqsa 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 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)	It-tielet trimestru tat-tqala (n=12)	Wara t-twelid (6 ġimgħat-12-il ġimgħa) (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 ġimgħat-12-il ġimgħa) (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} , $AUC_{12\text{-il siegħa}}$ 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} , $AUC_{24\text{ siegħa}}$ 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} , $AUC_{24\text{ siegħa}}$ 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-demm, il-fwied u t-tirojde. Tnaqqis varjabbli iżda limitat kien osservat fil-parametri li għandhom x'jaqsmu maċ-ċelluli ħomor tad-demm, 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 rrakkomandata.

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 rrakkomandata 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 rrakkomandata 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 infetħu l-ġhajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieħ u 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'konvulżjonijiet f'xi wħud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment oghla milli fil-firien adulti wara dożi 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 partimnha, 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 nġhataw 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-demm u l-moħħ 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. Dożi kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u dożi ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-

inċidenzi 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 iehor fil-ġrieden u l-firien. It-tumuri epatoċellulari u tat-tirojde li ġew osservati fl-animalli 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-ogħla dożi 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-dożi 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 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)

Iron oxide, red (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

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 flixxun ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 90 pillola: 3 flixxun ta' 30 pillola miksijin b'rita,
- 180 pillola: 6 flixxun 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 TAL-TEST

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

ANNESS II

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

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 EURL) 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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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' TACHRIF

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPECJALI 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) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

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

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZZJONIJIET 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 LIL IL-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. PREKAWZZJONIJIET 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'rta: EU/1/17/1248/001

60 pillola miksijin b'rta: EU/1/17/1248/002

90 pillola miksijin b'rta: EU/1/17/1248/003

180 pillola miksijin b'rta: 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' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI 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. PREKAWZZJONIJIET 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 LIL-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 medikinali wara l-ftuħ: 3 xhur.

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZZJONIJIET 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'rta: EU/1/17/1248/005

60 pillola miksijin b'rta: EU/1/17/1248/006

90 pillola miksijin b'rta: EU/1/17/1248/007

180 pillola miksijin b'rta: 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-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIET 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/1/17/1248/009

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 MEDICINALI

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 LIL-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

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

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZZJONIJIET 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'rta: EU/1/17/1248/009

90 pillola miksijin b'rta: 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

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

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 għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'żonn 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 effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Darunavir Krka d.d. u għalxiex jintuza
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 taħżen Darunavir Krka d.d.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Darunavir Krka d.d. u għalxiex jintuza

X'inhum 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. jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'għismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuza?

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-għisem ta' 40 kilogramma) li huma infettati bl-HIV u

- li qatt ma kienet 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 b'żonn 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 jew terfenadine</i>	biex tikkura sintomi tal-allergija
<i>Triazolam u 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, pimozide, quetiapine jew sertindole</i>	biex tikkura kundizzjonijiet psikjatriċi
<i>Alkaloidi tal-ergot</i> bħal <i>ergotamine</i> , <i>dihydroergotamine</i> , <i>ergometrine</i> u <i>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-tuberkużi
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 u ċirkulazzjoni tal-pulmuni
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	biex tgħin it-twaqqif ta' tagħqid ta' plejtlits fil-kura ta' pazjenti li storja ta' attacki tal-qalb
<i>Naloxegol</i>	biex titratta sħiķkezza 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 prekawżjonijiet

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

Darunavir Krka d.d. mhux kura għal 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-prekawżjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Persuni li qed jiehdu Darunavir Krka d.d. xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bil-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

Persuni li jiehdu Darunavir Krka d.d. jistgħu jiżviluppaw 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 jseħhu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jiehdu 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-diġabete**. Darunavir Krka d.d. jista' jżid 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 avanzata tal-HIV

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

- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-gisem) 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-gisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tftitx 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-skeletriki**. Xi pazjenti li jkunu qed jgħaddu terapija b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marċa 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-kortikosterojdi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-gisem oġġla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marċa. 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 jkunu anqas minn 40 kilogramma.

Medicini oħra u Darunavir Krka d.d.

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

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

F'hafna mill-każi Darunavir Krka d.d. jista' jittieħed 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 FI's (impedituri ta' fużjoni)). Darunavir Krka d.d. ma' jicibicistat jew ritonavir ma' ġiex ittestjat mal-PI's (Impedituri ta' Protease) kollha u ma' għandux jintuża ma' PI's oħra ta' HIV. F'xi każijiet, jista' jkun meħtieġ li d-doża ta' medicini oħrajn tibdel. 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* (kortikosterojd)
- *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 ohra jistghu jigu influwenzati jekk inti tiehu Darunavir Krka d.d.. Ghid lit-tabib tieghek jekk inti tiehu:

- *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 jistghu jiżdiedu.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex id-demmm ma jikkoagulax) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistghu jinbidlu; it-tabib tieghek jista' jkun ikollu jiċċekkjak 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 fil-muskoli jista' jiżdied. It-tabib tieghek jevalwa liema skeda li tbaxxi l-kolesterol hija l-aħjar fis-sitwazzjoni speċifika tieghek.
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex titnaqqas il-qawwa tas-sistema immuni tieghek) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistghu jiżdiedu. It-tabib tieghek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet addizzjonali.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-medicini jintużaw biex jitrattaw allergiji, aċma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, fl-ghajnejn, fil-ġoġi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji ohra. Dawn il-medicini ġeneralment jittiehdu mill-halq, jittiehdu man-nifs, jigu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistghux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ minn qrib mit-tabib tieghek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (medicini biex tikkura d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (medicina biex tikkura l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (medicina kombinata għal kura tal-malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex tikkura l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex tikkura disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjah pressjoni għolja fil-pulmoni tal-arterji)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex ttratta infezzjoni tal-epatite C)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġigh)
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

Id-dożi ta' medicini ohra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' Darunavir Krka d.d. jistghu jigu influwenzati meta meħuda flimkien.

Għid lit-tabib tieghek jekk tiehu:

- *Alfentanil* (medicina qawwija u taħdem għal żmien qasir li tinghata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġigh)
- *Digoxin* (biex tikkura ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex tikkura infezzjonijiet fungali). Voriconazole għandu jittiehed biss wara evalwazzjoni medika.
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (għal anormalità erettili jew pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmoni)
- *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' uġigh 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 **mhijiex** lista kompluta ta' mediċini. Għid 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 treditgh

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

Huwa rrakkomandat li nisa infettati bl-HIV m'għandhomx iredgħu t-trabi tagħhom kemm minħabba l-possibiltà li t-tarbija tiegħek tiġi nfettata 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-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu 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 bħala pilloli miksijin b'rita u għalhekk mhuwiex xieraq għal pazjenti li ma jistgħux jibgħu 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 ħadu 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 tiehu Darunavir Krka d.d. kuljum u dejjem tiehdu 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 ħaġa ħafifa 30 minuta qabel ma tiehu Darunavir Krka d.d. u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu 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 ħalib.
- 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 ħalib.
- 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-ispiżjar 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 huddhom ma' cobicistat jew ritonavir u mal-ikel. Jekk tinduna **wara 12-il siegħa**, aqbez id-doża li tkun supportad t u hu d-doża 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 jkolloxx 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.. Kellem 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 glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregħġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm 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' tikkawza 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-demm qabel ma tibda Darunavir Krka d.d.. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew C kronika, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demm aktar ta' spiss għax tinsab f'riskju akbar li jkollok problemi tal-fwied. Kellem lit-tabib tiegħek dwar is-sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied. Dawn jistgħu jinkludu li tisdar il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, awrina skura (kulur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieg tal-insara) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigh, wegghat, jew uġigh u skumdità fuq il-lemin tant il-kustilji.

Ir-raxx tal-ġilda (l-aktar meta jintuza 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, uġigh jew nefha fl-addome, dispepsja, gass
- uġigh ta' ras, gheja, sturdament, ngħas, titrix, tneħħim jew uġigh fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

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

- uġigh 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, ħruq ta' stonku, taqligh, halq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tghaddi l-awrina, tghaddi 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
- uġigh fil-muskoli, bughawwieġ jew dgħufija fil-muskoli, uġigh fl-idejn u s-saqajn, osteoporoz
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmi.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riglejn minhabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġigh
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' nġhas, depressjoni, ansjetà, holm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

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

- reazzjoni li tissejjah DRESS [raxx sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, gheja, 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 thabbat bil-mod, palpitazzjonijiet
- disturbi vżwali
- sirdat, thossok mhux normali
- thossok konfuż jew diżorjentat, bidla bil-bufdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demmi, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieher inixxi
- griegħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġigh 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 whid miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk tkollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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' tghin 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 tidhrix 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.

Žomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.
Žmien 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 ħamr 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-Tqeghid 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-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tel/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 3500 8841

Κύπρος

KRKA (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. 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)

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 b'zonn 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 effetti sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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'ġismek. 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-ġisem ta' mill-anqas 15-il kilogramma li huma infettati bl-HIV u li diġà użaw medicini antiretrovirali oħra.

Darunavir Krka d.d. għandu jittiehed flimkien ma' doża 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 (imnizzla 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 b'zonn 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
Avanafil	biex tikkura l-impotenza

<i>Astemizole jew terfenadine</i>	biex tikkura sintomi tal-allergija
<i>Triazolam u midazolam orali (jittiehed mill-halq)</i>	biex tghinek torqod u/jew tnaqqas l-ansjeta
<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>Alkaloidi tal-ergot bħal 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-tuberkulożi
Il-prodott li fih <i>lopinavir/ritonavir</i> f'daqqa	din il-medicina kontra l-HIV tagħmel parti minn istess klassi ta' Darunavir Krka d.d.
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	biex titratta infezzjoni tal-epatite C
<i>Alfuzosin</i>	biex tikkura tkabbir tal-prostata
<i>Sildenafil</i>	biex tikkura pressjoni għolja fil-ċirkulazzjoni tal-pulmuni
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	biex tghin it-twaqqif ta' tagħnid ta' plejtlits fil-kura ta' pazjenti bi storja ta' attakki tal-qalb
<i>Naloxegol</i>	biex tittratta stitikezza klawżata 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' 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 jiżviluppaw 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 jiżviluppaw raxx fil-ġilda. B'mod mhux frekwenti r-raxx jista' jitqawwa jew ikun ta' periklu għall-hajja. Jekk jogħħok 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 (generalment liġef 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 C. 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 immedjatament 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 titjib 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 tessuti 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, palpitazzjonijiet, roġha 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-skeletriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda tal-ġadam imsejja osteonekrozi (it-tessuti tal-ġadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-ġadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla, 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 mal-tabib tiegħek jekk tistax tuża Darunavir Krka d.d..

Tfal u adolexxenti

Darunavir Krka d.d. mhux qiegħed għall-użu f'itfal 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, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicini oħra.

Hemm xi medicini li **m'għandek tiegħu ma'** Darunavir Krka d.d.. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taht it-titlu 'Tinfex 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. NNRTIs (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTIs (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. Darunavir Krka d.d. ma' rritonavir ma' ġiex ittestjat mal-PIs (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 jittiehdu 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 attacki 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 jiżdiedu.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex id-demmm ma jikkogulax) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu; it-tabib tiegħek jista' jkun ikollu jiċċekkjak 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' jiżdied. 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 jiżdiedu. 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, ażma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammatorji tal-gilda, fl-għajnejn, fil-gogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-medicini ġeneralment jintużaw mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-gilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoragg mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (medicini biex tikkura d-dipendenza fuq opjojdi)
- *Salmeterol* (medicina biex tikkura l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (medicina kombinata għal kura tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinorelbine, 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-uġiġ)
- *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 meħuda 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-uġiġ)
- *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' uġiġ 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 **mhijiex** 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 treddigh

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

Huwa rrakkomandat li nisa infettati bl-HIV m'għandhomx ireddghu t-trabi tagħhom kemm minhabba l-possibiltà 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 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-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar 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 mhijiex xierqa għal dożaġġ 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.

Doża 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 jistgħu 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 bħal 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 taħt). 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 taħt). 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 se jippreskriva tahlita 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 tintuża 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 jiehdu Darunavir Krka d.d. dejjem ma' ritonavir. Darunavir Krka d.d. ma jistax jahdem tajjeb minghajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jiehdu d-doži xierqa ta' Darunavir Krka d.d. u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk Darunavir Krka d.d. jiġi ordnat li jingħata darbtejn kuljum it-tifel jew tifla għandhom jiehdu 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 jiehdu Darunavir Krka d.d. mal-ikel. Darunavir Krka d.d. ma jistax jahdem tajjeb minghajr ikel. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibilghu il-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.

Jekk tiehu Darunavir Krka d.d. aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Darunavir Krka d.d.

Jekk tinduna **fi żmien 6 sigħat**, inti għandek tiehu d-doża li nsejt tiehu immedjatement. Dejjem huddhom ma' ritonavir u mal-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbez id-doża li jkun suppost hađt 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 ritonavir

Jekk tirremetti **fi żmien 4 sigħat** minn meta tiehu 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 tiehu din il-medicina, ma jkollokx bżonn tiehu doża oħra ta' Darunavir Krka d.d. u ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

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

Tiqafx tiehu Darunavir Krka d.d. mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

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

Jekk għandek aktar mistoqijiet 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-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba 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-demm qabel ma tibda Darunavir Krka d.d.. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew C kronika, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demm aktar ta' spiss għax tinsab f'riskju akbar li jkollok problemi tal-fwied. Kellem 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 (kukur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlicq tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigh, wegġhat, 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)

- dijabeta.

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

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

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

- uġiġ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat tgħaġġel
- 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, tifġir tal-imnieher, irritazzjoni fil-ġerżuma
- 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-ġhajnejn), ekżema, toġħroq iż-żejjed, ixoqq l-ġħaraq bil-lejl, jaqqa' l-xaġħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tħajja' fid-dwiefer
- uġiġ fil-muskoli, bughawwieġ jew deħfija fil-muskoli, uġiġ fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmi.
- pressjoni għolja, fwawar
- ġhajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riġlejn minhabba l-ħwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bil-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 f'rissejjah DRESS [raxx sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, għeja, nefha tal-wieċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demmi bojod), effetti fuq il-fwiċċ, il-kliewi jew il-pulmun]
- attakk tal-qalb, qalb tħabbat bil-mod, palpitazzjonijiet
- disturbi viżwali
- sirdat, thossok mhux normali
- thossok 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
- imnieher inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġiġ 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: żieda 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:

- uġigh, 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 mniżża 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. In 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-ftuh: 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 għal-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-orangjo, ovali, bikonvessi, imnaqqxa b'marka S2 fuq naha wahda. 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-Tqeghid 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-Germanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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 (0) 1 413 3710

Ísland

LYFIS hf.

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>

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati