

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksijin b'rita
Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita
Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita
Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' darunavir.

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' darunavir.

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' darunavir.

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' darunavir.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbazzati fuq iż-żewġ naħat, ta' madwar 9.7 mm b'4.6 mm, imnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u 'DV1' fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita bojod għal offwajt, b'forma ta' kapsula, imbazzati fuq iż-żewġ naħat, ta' madwar 12.75 mm b'6.3 mm, imnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u 'DV2' fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbazzati fuq iż-żewġ naħat, ta' madwar 16.5 mm b'8.2 mm, imnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u 'DV3' fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbazzati fuq iż-żewġ naħat, ta' madwar 21.2 mm b'10.6 mm, imnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u 'DV5' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Darunavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bil-virus uman ta' l-immunodeficijenza (HIV-1) (ara sezzjoni 4.2).

Il-pilloli Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg, u 600 mg jistgħu jintużaw biex jipprovdu skedi ta' għoti ta' doži xierqa (ara sezzjoni 4.2):

- Għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti adulti li diġà hađu trattament b'antiretrovirali (ART), inkluż dawk li qabel kienu diġà ġew ittrattati hafna.
- Għat-trattament ta' infezzjoni b'HIV-1 f'pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 3 snin u li mill-anqas għandhom piż tal-ġisem ta' 15-il kg.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbada minn fornitur tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fil-mod kif jittratta l-infezzjoni ta' l-HIV. Wara li tkun inbdiet terapija bi darunavir, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jbidlux id-doża, il-forma ta' doża jew iwaqqfu t-trattament mingħajr ma jiddiskutu dan mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom.

Pożoloġija

Darunavir Viatris 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 bi darunavir.

Pazjenti adulti li diġà hađu trattament b'ART

L-iskeda tal-għoti tad-doži rrakkomandata hija ta' 600 mg darbtejn kuljum mogħtija ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum mal-ikel. Il-pilloli Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg, u 600 mg jistgħu jintużaw biex tgħaqqad l-iskeda ta' għoti ta' doża ta' 600 mg darbtejn kuljum.

L-użu ta' pilloli ta' 75 mg u 150 mg biex tinkiseb id-doża rrakkomandata huwa xieraq meta jkun hemm diffikultà biex jinbelgħu il-pilloli ta' 300 mg jew ta' 600 mg. Qabel tingħata riċetta għal pilloli darunavir, tfal żgħar għandhom jiġu evalwati għall-hila tagħhom li jibilgħu pilloli intatti. Għal tfal żgħar li ma jkunux kapaċi jibilgħu l-pilloli, formulazzjonijiet aktar adattati li jkun fihom darunavir għandhom jiġu ċċekkjati għad-disponibilità tagħhom.

Pazjenti adulti li qatt ma hađu trattament b'ART qabel

Għal rakkomandazzjonijiet tad-doži f'pazjenti li qatt ma hađu trattament b'ART qabel ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-pilloli Darunavir Viatris 400 mg u 800 mg.

Pazjenti pedjatriċi li qatt ma hađu trattament 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 pprovdata fit-tabella taħt.

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

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

Pazjenti pedjatriċi li diġà hadu trattament 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' trattament 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' rezistenza 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 ta' darunavir u ritonavir ibbażata fuq il-piż f'pazjenti pedjatriċi hi pprovduta fit-tabella taħt. Id-doża rrakkomandata ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandhiex taqbeż id-doża rrakkomandata fl-adulti (600/100 mg darbtejn kuljum jew 800/100 mg darba kuljum).

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

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

Għal pazjenti pedjatriċi li diġà hadu trattament b'ART qabel huwa rrakkomandat ittestjar ġenotipiku għall-HIV. Madankollu, meta ttestjar ġenotipiku għall-HIV ma jkunx possibbli, l-iskeda tal-ġenotipi ta' doża ta' darunavir/ritonavir darba kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma jkunu hadu impeditur ta' protease tal-HIV qabel u l-iskeda tal-ġenotipi ta' doża darbtejn kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti li jkunu diġà hadu 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-ħin li s-soltu tittiehed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' darunavir u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi nnutat wara li jgħaddu iktar minn 6 sigħat mill-ħin li s-soltu tittiehed, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

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

Jekk pazjent jirremetti fi żmien 4 sigħat minn meta jkun ha l-mediċina, għandha tittiehed doża oħra ta' Darunavir Viatrix 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 Viatrix flimkien ma' ritonavir qabel il-ħin regolari skedat li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni akbar fl-età

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

Indeboliment epatiku

Darunavir huwa mmetabolizzat permezz tas-sistema epatika. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), madankollu, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-ebda datafarmakokinetika ma hija disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Indeboliment epatiku serju jista' jwassal għal esponiment oġġgħal darunavir u jgħal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jgħal. 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'għandhomx jintużaw fi tfal li jkollhom piż tal-għisem ta' inqas minn 15-il kg peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma gietx stabbilita f'numru suffiċjenti ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1). Darunavir/ritonavir m'għandhomx jintużaw fi tfal li għadhom m'għalqux it-3 snin minhabba tħassib fuq is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

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

Tqala u wara t-twelid

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu Darunavir Viatrix 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 wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

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

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

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

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

L-ġhoti 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 għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, avanafil
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (ara sezzjoni 4.5)
- ticagrelor (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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 li jservi ta' intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.2). Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel il-bidu ta' terapija b'darunavir.

Iż-żieda fid-doża ta' ritonavir minn dik rakkommandata f'seazzjoni 4.2 m'affetwatx sinifikament il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir. Mhux irrakkomandat li tibdel id-doża ta' 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 trattament b'ART qabel – għoti ta' doża darba kuljum

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

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi li għandhom anqas minn 3 snin jew li l-piż tal-ġisem 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-tqegħid 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 tflaħx b'mod ġenerali, gheja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selhiet fil-halq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

Raxx seħħ b'mod aktar komuni f'pazjenti li kienu diġà ħadu trattament qabel u li jkunu qed jirċievu skeda ta' trattament 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 Viatris 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 bi 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 bi darunavir/ritonavir. Pazjenti li diġà kellhom disfunzjoni tal-fwied qabel, li jinkludu dawk b'epatite B jew Ċ kronika attiva, għandhom riskju akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied li jinkludu reazzjonijiet epatiċi avversi qawwija u li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott, għal dawn il-prodotti mediċinali.

Testijiet xierqa tal-laboratorju għandhom isiru qabel ma tinbeda terapija bi darunavir/ritonavir u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-trattament. 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 nbeda t-trattament, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' trattament bi 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 gheja, anoressija, tqalligh, suffeġra, awrina skura, sensittività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw darunavir/ritonavir, it-twaqqif tat-trattament 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 kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Minhabba żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwahnal mal-proteini fil-plażma, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Indeboliment renali

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

Pazjenti morda bl-emofilja

Kien hemm rapporti ta' żieda fil-fsada, inkluż ematomi spontanji fil-ġilda u emartrozi f'pazjenti bl-emofilja tat-tip A u B trattati bl-Impedituri ta' Protease. F'xi wħud mill-pazjenti żdiedet l-għotja tal-fattur VIII. F'aktar minn nofs il-każi rrappurtati, 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' żieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmi. 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 tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwiya li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demmi, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekrozi

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

Sindrome infjammatorja ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza ta' l-immunità serja fiż-żmien meta jinbeda 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 gimġat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati jew fokali u pnemonja ikkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u għandu jinbeda trattament fejn hemm bżonn. Flimkien ma dan, kienu nnutati r-riattivazzjoni ta' herpes simplex u herpes zoster fi studji kliniċi bi 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 ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Prodotti medicinali li ma jaqlux ma' dan il-prodott

Diversi mill-istudji ta' interazzjonijiet saru b'dozi ta' darunavir anqas minn dawk rakkommandati. L-effetti fuq prodotti medicinali amministrati flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u monitoraġġ kliniku tas-sigurtà jista' jkun indikat. Għal informazzjoni shiha dwar prodotti medicinali li ma jaqlux 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-medicina li kienu ta' periklu għall-hajja u fatali ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'colchicine u impedituri qawwija ta' CYP3A u P-glikoproteina (P-gp; ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Darunavir Viatris fih sodium

Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg, u 600 mg pilloli miksijin b'rita fihom inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, u għalhekk huma prattikament hielsa mis-sodium.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Prodotti medicinali 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 medicinali ohra primarjament metabolizzati minn CYP3A u/jew CYP2D6 jew ittrasportati minn P-gp tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku oġġla għal medicini bħal dawn, li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi.

L-għoti flimkien ta' darunavir / ritonavir ma' medicini li għandhom metabolit (i) attiv (i) ffurmati minn CYP3A jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet imnaqqs fil-plażma ta' dawn il-metabolit (i) attivi, li potenzjalment iwasslu għal telf ta' l-effett terapewtiku tagħhom (ara t-tabella ta' l-Interazzjoni hawn taht).

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

L-effett totali ta' l-intensifikazzjoni ta' l-effett farmakokinetiku permezz ta' ritonavir kien bejn wiehed u iehor zieda ta' 14-il darba fl-esponiment sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' 600 mg darunavir ingħatat mill-halq 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 medicinali 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 medicinali li huma primarjament immetabolizzati minn CYP2D6 (bħal flecainide, propafenone, metoprolol) tista' twassal għal zieda ta' koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti medicinali, li jistgħu jżidu jew itawwlu l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti medicinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C9 (bħal warfarin) u CYP2C19 (bħal methadone) tista' twassal għal esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti medicinali, 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-ġhoti 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 hawn taħt).

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

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

Tabella ta' interazzjoni

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

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

Il-lista t'hawn taħt ta' eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhijiex komprensiva u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tittiehed flimkien ma' darunavir għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni marbuta mar-rotta ta' metabolizmu, is-sensiela ta' reazzjonijiet ta' interazzjoni, riskji possibbli, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu dwar l-ġhoti 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-ġhoti ta' mediċini flimkien
ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Impedituri ta' integrase strand transfer</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C _{24h} $\downarrow$ 38% dolutegravir C _{max} $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * Bl-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' datafarmakokinetika storika	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dolutegravir jistaw 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.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
<i>Impedituri ta' nucleo(s/t)ide reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
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 mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojta, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li darunavir/ritonavir jingħataw mal-ikel.
Tenofovir disoproxil 245 mg darba kuljum*	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir mill-effett fuq it-trasport b'MDR-1 fit-tubi ż-żgħar tal-kilwa)	Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi tista' tkun indikata meta darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġa għandhom mard sistemiku jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jiehdu sustanzi nefrotossici.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rrakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' darunavir b'doża baxxa ta' ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rottat differenti tat-tnehhija tal-NRTIs l-oħra, zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, li primarjament jitnehhew mill-kilwa, u abacavir li l-metabolizmu tiegħu mhux medjat minn CYP450, l-ebda interazzjonijiet ma huma mistennija għal dawn is-sustanzi mediċinali u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża.
<i>Impedituri tan-non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg darba kuljum	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C _{min} ↑ 17% efavirenz C _{max} ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C _{min} ↓ 31% #darunavir C _{max} ↓ 15% (↑ efavirenz minn impediment ta' CYP3A) (↓ darunavir minn induzzjoni ta' CYP3A)	Sorveljanza klinika għal tossiċità tas-sistema ċentrali nervuża assoċjata ma' żieda 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).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Etravirine 100 mg darbtejn kuljum	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C _{min} ↓ 49% etravirine C _{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u etravirine 200 mg darbtejn kuljum jista' jingħata mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C _{min} ↑ 47% nevirapine C _{max} ↑ 18% #darunavir: il-koncentrazzjonijiet kienu konsistenti ma' data storika. (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża 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.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOĶA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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 mogħti flimkien ma' doĶa baxxa ta' ritonavir.
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-ghoti ta' doĶa 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% [‡] lopinavir AUC ↔	Minħabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, doĶi xierqa tat-taħlita ma' ġewx stabbiliti. Għalhekk, l-uĶu konkomitanti ta' darunavir mogħti flimkien ma' doĶa baxxa ta' ritonavir u t-taħlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg darbtejn kuljum	lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] ibbaĶata fuq valuri tad-doĶa 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' data storika	Id-doĶa ta' maraviroc għandha tkun 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata ma' darunavir flimkien ma' doĶa baxxa ta' ritonavir.
ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR α1		
Alfuzosin	AbbaĶi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir huwa mistenni li jĶid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plaĶma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Darunavir mogħti flimkien ma' doĶa baxxa ta' ritonavir u 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 mogħti flimkien ma' doĶa baxxa ta' ritonavir.	L-uĶu flimkien ma' darunavir u doĶa baxxa ta' ritonavir jista' jeħtieġ li titnaqqas id-doĶa ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tieĶu fit-tul jew li ddm ma' sseħħ.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir. Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża waħda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Minhabba li digoxin għandu indiċi terapewtiku strett, huwa rakkomandat li fil-bidu tat-trattament 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 smat 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% 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)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLAJTLITS		
Apixaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	L-użu ta' darunavir intensifikat ma' antikoagulant orali dirett (DOAC, direct oral anticoagulant) li huwa metabolizzat minn CYP3A4 u trasportat minn P-gp mhuwiex irrakkomandat għax dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' hrug ta' demm.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg doża waħda: dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C _{max} ↑ 64% darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum: dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C _{max} ↑ 22%	Darunavir/ritonavir: Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tad-DOAC għandu jkun ikkunsidrat meta DOAC li huwa trasportat minn P-gp iżda mhux metabolizzat minn CYP3A4, li jinkludi dabigatran etexilate u edoxaban, ikun mogħti fl-istess ħin ma' Darunavir/rtv.
Ticagrelor	Fuq bażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ticagrelor (CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-glycoprotein).	L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Mhux studjat. L-ghoti flimkien ta' 'clopidogrel ma' darunavir imsahħaħ huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' 'plopit metabolit attiv ta' clopidogrel, li jista' jnaqqas l-attività ta' clopidogrel kontra l-plejtlits.	L-ghoti flimkien ta' 'clopidogrel ma' darunavir imsahħaħ mhux irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlits oħra li ma jġiux affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' darunavir b'doża baxxa ta' ritonavir miegħu.	Huwa rrakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
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.
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.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta jingħata darunavir intensifikat 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 rakkomandat 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 trattament bi 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-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Hija rakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.
MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' domperidone flimkien ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikata.
ANTIFUNGALI		
Voriconazole	Ma ġiex studjat. Ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)	Voriconazole m'għandux jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hlief jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Ma ġiex studjat. darunavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-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 rakkomandata 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 konkometanti 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)	

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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 rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tat-trattament b'colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew tal-fwied jekk ikun meħtieġ trattament 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 doži wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	AUC ta' artemether ↓ 16% C _{min} ta' artemether ↔ C _{max} ta' artemether ↓ 18% AUC ta' dihydroartemisinin ↓ 18% C _{min} ta' dihydroartemisinin ↔ C _{max} ta' dihydroartemisinin ↓ 18% AUC ta' lumefantrine ↑ 175% C _{min} ta' lumefantrine ↑ 126% C _{max} ta' lumefantrine ↑ 65% AUC ta' darunavir ↔ C _{min} ta' darunavir ↓ 13% C _{max} ta' darunavir ↔	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-koncentrazzjonijiet ta' impedituri ta' protease ohra, 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 ohra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.	It-taħlita ta' rifapentine u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhijiex irrakkomandata. It-taħlita ta' rifampicin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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 (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-<i>O</i>-desacetyl) Il-pova ta' interazzjoni wriet esponiment sistemiku kuljum għal rifabutin kumparabbli bejn trattament 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-<i>O</i>-desacetyl-rifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-<i>O</i>-desacetyl) żdiedet b'1.6 drabi aktar, filwaqt li s-C_{max} baqgħet kumparabbli. Hemm nuqqas ta' data 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 żieda fis-sorveljanza għal każijiet avversi relatati ma' rifabutin hija meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu din it-taħlita flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir. Fil-każ ta' kwistjonijiet ta' sigurtà, żieda itwal fl-intervall ta' bejn id-dożi ta' rifabutin u/jew sorveljanza tal-livelli ta' rifabutin għandha tigi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi uffiċjali dwar it-trattament xieraq 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 tinhtieġx 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'dożi li mhumiex ta' 300 mg/kuljum.
ANTINEOPLASTIĊI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine 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 mhuwiex irrakkomandat.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien
ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti fl-istess waqt ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir u quetiapine huwa kontraindikata peress li jista' jżid it-tossiċità 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-għoti 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.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosteroidi mmetabolizzati primarjament minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Fluticasone: fi studju kliniku fejn kapsuli ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum inghataw flimkien ma' 50 µg fluticasone propionate mogħti ġol-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 intrinziċi tal-cortisol naqsu b'bejn wieħed u ieħor 86% (90% CI 82 - 89%). Effetti akbar għandhom jkunu mistennija meta fluticasone jingibed man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu 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 magħhurfa. Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jinghataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	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-sindrome ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenalni. L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuw iex rakkomandat ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metabolizmu 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 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/jew tal-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 VIRUS EPATITE C (HCV)		
<i>impedituri tal-protease NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B).	L-użu ta' darunavir flimkien ma' doża ta' ritonavir u elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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)	Mhuwix rakkomandat li tagħti darunavir intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
PRODOTTI TAL-HXEJJEX		
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 iċċekkja 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 jitwaqqaf it-trattament 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-konċentrazzjonijiet tal-plażma meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkometanti ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin 10 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↑ 3-4 drabi aktar atorvastatin C _{min} ↑ ≈5.5-10 drabi aktar atorvastatin C _{max} ↑ ≈2 drabi aktar #darunavir/ritonavir	Meta l-ghoti ta' atorvastatin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa mixtieq, huwa rakkomandat li tinbada doża ta' atorvastatin ta' 10 mg darba kuljum. Żieda bil-mod il-mod fid-doża ta' atorvastatin tista' tigi addattata skont ir-rispons kliniku.
Pravastatin Doża waħda ta' 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% [¶] pravastatin C _{min} ND pravastatin C _{max} ↑ 63% [¶] žieda sa ħames darbiet aktar dehret f'sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-ghoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rakkomandat 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.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDICINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Rosuvastatin 10 mg darba kuljum	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% ibbażat fuq <i>data</i> publikata b'darunavir/ritonavir	Meta jkun meħtieġ l-ghoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rakkomandat 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		
Lornitapide	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lornitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RICETTURI H₂		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jingħata flimkien ma' antagonisti tar-riċetturi H ₂ mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Cyclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ma ġewx studjati. Esponiment għal dawn l-immunosoppressanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-mediċina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-ghoti tagħhom flimkien. L-użu flimkien ta' everolimus u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat.
AGONISTI TAR-RICETTURI BETA LI JINGIBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat. It-taħlita 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/TRATTAMENT TA' DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI		
Methadone doża individwali fuq firxa minn 55 mg sa 150 mg darba kuljum	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C _{min} ↓ 15% R(-) methadone C _{max} ↓ 24%	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' darunavir/ritonavir. Madankollu, jista' jkun hemm bżonn doża oġhla ta' methadone meta jingħata b'mod konkomitanti għal perjodu itwal ta' żmien minhabba induzzjoni tal-metaboliżmu permezz ta' ritonavir. Għalhekk sorveljanza klinika hija rakkomandata minhabba li t-trattament ta' manteniment jista' jkollu bżonn ikun aġġustat f'xi pazjenti.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Buprenorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg darba kuljum	buprenorphine AUC ↓ 11% buprenorphine C _{min} ↔ buprenorphine C _{max} ↓ 8% norbuprenorphine AUC ↑ 46% norbuprenorphine C _{min} ↑ 71% norbuprenorphine C _{max} ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C _{min} ND naloxone C _{max} ↔	Ir-rilevanza klinika taż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' norbuprenorphine ma' gietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' darunavir/ritonavir iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rakkomandata.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' dawn l-analżeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir imsahhah jingħata ma' dawn l-analżeġiċi.
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 rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-possibbiltà ta' iperkalemja.
Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 mg darba kuljum	AUC ta' ethinylestradiol ↓ 44% ^β C _{min} ta' ethinylestradiol ↓ 62% ^β C _{max} ta' ethinylestradiol ↓ 32% ^β AUC ta' norethindrone ↓ 14% ^β C _{min} ta' norethindrone ↓ 30% ^β C _{max} ta' norethindrone ↔ ^β ^β b'darunavir/ritonavir	Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estrogenu jingħataw flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir. 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' duranavir intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikata.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)		
Għat-trattament ta' anormalità erettili Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Fi studju ta' interazzjoni [#] , esponiment sistemiku kumparabbli għal sildenafil kien osservat bit-tehid ta' doża unika ta' 100 mg sildenafil waħdu u tehid 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 għat-trattament 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 rakkomandata doża waħda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'48 siegħa, doża waħda ta' vardenafil li ma' taqbiżx 2.5 mg f' 72 siegħa jew doża waħda ta' tadalafil li ma' taqbiżx 10 mg f'72 siegħa.
Għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun Sildenafil Tadalafil	Ma ġewx studjati. L-użu konkomitanti ta' sildenafil jew tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' sildenafil jew tadalafil fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għadha ma ġietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għat-trattament 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 għat-trattament 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 ↔ [#] darunavir C _{min} ↔ [#] darunavir C _{max} ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jingħata flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
SEDATTIVI/IPNOTIĊI		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterali) Zolpidem	Ma ġewx studjati. Sedattivi/ipnotiċi huma metabolizzati b'mod estensiv permezz ta' CYP3A. L-ghoti flimkien ma' darunavir/ritonavir jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. <i>Dataminn</i> użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease, tissuġġerixxi żieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	Huwa rakkomandat monitoraġġ klinku meta darunavir jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva (ICU – <i>intensive care unit</i>) jew post jixbhu, li jiżgura sorveljanza klinika mill-qrib u mmanigġar 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 mogħti flimkien 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-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'doži ta' darunavir inqas minn daww rakkomandati jew bi skeda ta' għoti ta' doži differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija).

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittiehed deċiżjoni biex jintużaw mediċini antiretrovirali għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal u konsegwentement biex jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni vertikali tal-HIV lit-tarbija tat-twelid, id-*data* 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 ta' l-embriju/fetu, hlaas jew iżvilupp 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-halib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-halib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/għurnata) wassal għal tossiċità tal-frieħ.

Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jitreddgħu, in-nisa għandhom jiġu mwissija biex ma jreddgħux jekk ikunu qed jirċievu darunavir.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux.

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' mediċini 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 ihaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=2,613 individwu li kienu diġà ħadu trattament qabel u li bdew terapija bi darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum), 51.3% tal-individwi hassew mill-anqas reazzjoni avversa waħda. It-tul ta' żmien globali medju ta' trattament 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, deni raxx, uġigh ta' ras u remettar. L-aktar reazzjonijiet frekwenti serji huma insuffiċjenza renali akuta, infart mijokardjali, sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, tromboċitopenija, osteonekrosi, dijarea, epatite u deni.

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

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skond is-sistema tal-klassifika ta' l-organi (SOC) u l-kategorija ta' frekwenza. F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu 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-tqeghid 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-demm u tas-sistema limfatika</i>	
Mhux komuni	tromboċitopenija, newtropenija, anemija, lewkopenija
Rari	żieda fl-ġhadd ta' eosinofili
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensitività eċċessiva (għall-medicina)
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>	
Mhux komuni	ipotiroidiżmu, żieda fl-ormon li jstimula it-tirojde fid-demm
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni	dijabete mellitus, ipertrigliserajdinija, iperkolesterolimija, iperlipidimija,
Mhux komuni	gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, iperglicemija, reżistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-aptit, polidipsja, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni	insomnija
Mhux komuni	depressjoni, diżorjentament, 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	letargija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, heddla ta' rqaq
Rari	sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faży tal-irqad.
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	
Mhux komuni	iperimija konguntivali, ġhajn 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 ta' l-elettrokardjogramm imtawwal, takikardija,
Rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
Mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
Mhux komuni	qtuġh ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
Rari	rinorea

<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni ħafna	dijarea
Komuni	rimettar, tqalligh, uġigh fl-addome, żieda 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, żieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali,
Rari	stomatite, rimettar bid-demmm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni	żieda fl-alanine aminotransferase
Mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatozi epatika, epatomegalija, żieda fit-transaminase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubin fid-demmm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda fil- gamma-glutamyltransferase
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Komuni	raxx (inkluz makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
Mhux komuni	aṅġjoedima, raxx mifruq, 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, 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, ostjonekrozi, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġigh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozi, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm
Rari	ebusija muskuloskeletika, artrite, ebusija tal-ġog
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria</i>	
Mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitiazji, żieda fil-kreatinina fid-demmm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
Rari	tnaqqis fit-tneħħija renali tal-kreatinina
Rari	nefropatija tal-kristalli [§]
<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-sħana, irritabbiltà, uġigh, kserozi
Rari	tkexkix ta' bard, ma thossokx normali, kserozi

[§] reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Skont il-linja gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (Reviżjoni 2, Settembru 2009), il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien determinat bl-użu tar-"Regola ta' 3".

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx

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

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

Parametri metabolici

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

Anormalitajiet muskuloskeletalri

Żieda f'CPK, uġiġh fil-muskoli, mijosite u rarament rabdomajalozi 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 generalment magħrufa, marda ta' l-HIV avvanzata jew esponiment fit-tul għal terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali (CART). Il-frekwenza m'hijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

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

Fsada f'pazjenti li għandhom l-emofilja

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-istima ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq analiżi ta' 48 ġimgħa tad-data 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 trattament 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 trattament b'ART qabel, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu minn 10 kg sa < 20 kg (16-il parteċipant li kienu jiżnu minn 15 kg sa < 20 kg) li rċievew darunavir suspensjoni orali ma' doża baxxa ta' ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.
- 12-il pazjent pedjatriku infettat ta' etajiet bejn 12 sa 17-il sena b'HIV-1 li ma kinux ittrattati 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 pedjatriki 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 trattament 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 t-trattament minn dawk li ma kellhomx epatite virali kronika (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva ta' darunavir. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' darunavir jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' għajjnuna inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Minħabba li darunavir jeħel ħafna mal-proteini tad-demm, 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 ta' l- HIV-1 protease (K_D ta' $4.5 \times 10^{-12}M$). Huwa selettivament jimpedixxi l-qasma ta' poliproteini Gag-Pol li fihom il-kowd ta' l-HIV fiċ-ċelluli infettati bil-virus, u permezz t'hekk ifixkel il-formazzjoni ta' biċċiet infettivi maturi tal-virus.

Attività antivirali *in vitro*

Darunavir juri attività kontra razez tal-laboratorju u ċelluli puri ta' virusis iżolati klinikament ta' HIV-1 u razez tal-laboratorju ta' HIV-2 f'linji ta' ċelluli T infettati b'mod akut, ċelluli mononukleari periferali tad-demm umani u makrofagi/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-virusis iżolati primarjament ta' HIV-1 grupp M (A, B, C, D, E, F, G) u grupp O b'valuri EC_{50} minn < 0.1 to 4.3 nM.

Dawn il-valuri EC_{50} huma ħafna anqas minn 50% tal-limiti minn 87 μM sa > 100 μM 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 setghux jikbru fil-preżenza ta' konċentrazzjonijiet ta' aktar minn 400 nM darunavir. Virusis magħżula f'dawn il-kundizzjonijiet u li urew suxxettibilità mnaqqsa darunavir (medda: 23-50 darba) kellhom fihom bejn 2 u 4 sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku fil-gene protease. Is-suxxettibilità mnaqqsa għal darunavir tal-virusis li figgiew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tigi spjegata bl-iżvilupp ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

Data minn provi kliniċi minn pazjenti li diġà ħadu trattament 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 it-trattament.

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 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 minħabba li marru lura għal li kienu u li kienu suxxettibbli għal tipranavir fil-linja bażi baqghu suxxettibbli għal tipranavir wara t-trattament 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 trattament b'ART qabel li jkunu ttrattati għall-ewwel darba b'darunavir flimkien ma' tahlita ta' ART oħra.

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

	ARTEMIS Ġimgha 192	ODIN Ġimgha 48		TITAN Ġimgha 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=298
Numru totali ta' fallimenti viroloġiċi ^a , n (%)	55 (16.0%)	65 (22.1%)	54 (18.2%)	31 (10.4%)
Persuni li marru lura għal li kienu	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 (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

	ARTEMIS Ġimgħa 192	ODIN Ġimgħa 48		TITAN Ġimgħa 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
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 trattament b'ART qabel, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-pilloli Darunavir Viatris ta' 400 mg u 800 mg.

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

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

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

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

TITAN			
Effetti	Darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=297	Differenza fit- trattament (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+ mill-linja bażi (x 10 ⁶ /L) ^c	88	81	

^a Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

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

^c NC=F

Fit-48 ġimgħa in-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku bi darunavir/ritonavir, definit bħala l-percentwal ta' pazjenti b'livell ta' < 400 kopja/ml u < 50 ta' HIV-1 RNA fil-plażma, intwera (fil-

margini ta' 12% ddefinit minn qabel għan-nuqqas ta' inferjorità) kemm għal popolazzjonijiet ITT kif ukoll OP. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati fl-analiżi ta' *data* fis-96 ġimgħa ta' trattament fil-prova *TITAN*, b'60.4% tal-pazjenti fil-fergħa ta' darunavir/ritonavir li kellhom HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fis-96 ġimgħa meta kienu mqabbla ma' 55.2% fil-fergħa ta' lopinavir/ritonavir [differenza: 5.2%, 95% CI (-2.8; 13.1)].

ODIN hija prova, randomised, open label tal-Fażi III li tqabbel darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti infettati bl- HIV-1 li diġà ħadu ART b'testijiet li jeżaminaw rezistenza ġenotipka li ma wrew l-ebda RAMs (i.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) għal drunavir u b' eżami li juri HIV-1 RNA > 1,000 kopja/ml. L-analiżi tal-effikaċa huwa bbażat fuq 48 ġimgħa ta' trattament (ara t-tabella t'hawn taht). Iż-żewġ ferġat użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-tehid tat-trattament (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 fit-trattament (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	77.6% (198/255)	73.2% (194/265)	4.4% (-3.0; 11.9)
≥ 100,000	35.9% (14/39)	51.6% (16/31)	-15.7% (-39.2; 7.7)
fil-linja bażi			
B'għadd ta' ċelluli CD4+ (x 10 ⁶ /L)			
≥ 100	75.1% (184/245)	72.5% (187/258)	2.6% (-5.1; 10.3)
< 100	57.1% (28/49)	60.5% (23/38)	-3.4% (-24.5; 17.8)
fil-linja bażi			
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)
Oħrajn ^c	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0; -5.3)
Medja ta' tibdil fl-għadd ta' 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-ġimgħa 48, rispons virologiku ddefinit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fil-plażma, bi darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum intwera li ma kienx inferjuri (bil-margini ta' non-inferjorità ta' 12% ddefiniti minn qabel) meta mqabbel ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum kemm għall-popolazzjonijiet ITT kif ukoll OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b' mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10⁶/L (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Hija disponibbli *data* 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' PIs magħzula mill-investigatur f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li qabel kienu fallew aktar minn skeda waħda ta' għoti ta' dozi li kien fih PI. OBR li kien jikkonsisti f'min ta' lanqas 2 NRTIs b'enfuvirtide (ENF) jew mingħajru intuża fiż-żewġ provi.

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

Tagħrif migbur minn POWER 1 u POWER 2						
	Ġimgha 48			Ġimgha 96		
<i>Riżultati</i>	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum n=131	Kontroll n=124	Differenza fit- trattament	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum n=131	Kontroll n=124	Differenza fit-trattament
HIV RNA < 50 kopja/ml ^a	45.0% (59)	11.3% (14)	33.7% (23.4%; 44.1%) ^c	38.9% (51)	8.9% (11)	30.1% (20.1; 40.0) ^c
Bidla medja fl- għadd taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10 ⁶ /L) ^b	103	17	86 (57; 114) ^c	133	15	118 (83.9; 153.4) ^c

^a Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

^b Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

^c Intervalli ta' kunfidenza ta' 95%.

Analiżi tad-*data* matul is-96 ġimgha ta' trattament fil-provi **POWER** uriet effikaċja antiretrovirali u benefiċċju immunologiku li nżammu.

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

Linja bażi ġenotipika jew fenotipika u l-effetti viroloġiċi

Il-ġenotip u l-FC ta' darunavir fil-linja bażi (bidla fis-suxxettibilità fejn għandha x' taqşam 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) skond il-ġenotip fil-linja bażi^a, u l-FC ta' darunavir fil-linja bażi u permezz ta' l-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 mill-lista ta' tibdiliet ġenetiċi assoċjati ma' nuqqas ta' rispons għall-darunavir/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V jew L89V)

^b drabi ta' bidla fl-EC₅₀

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

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

Pazjenti pedjatriċi

Għar-riżultati mill-provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi bejn it-12 sa 17-il sena li ma ngħatawx trattament b'ART, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Darunavir Viatris 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 haġu trattament 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 it-trattament minhabba intolleranza għas-soluzzjoni orali ta' ritonavir (eż. jistmellu 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 haġu 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 mill-linja bażi ^b	147

^a Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR.

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

Skont l-algoriżmu ċċensurat 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 għat-trattament.

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

Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' darunavir/ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn f'21 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 li kienu diġà haġu trattament b'ART fil-passat, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li jiżnu minn 10 kg sa < 20 kg, ġew evalwati fi prova ta' Fażi II, *open-label* **ARIEL**. Il-pazjenti rċievew kors ta' trattament 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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-tagħrif farmakokinetiċi ta' darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir, ġie evalwati 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 α_1 -acid (AAG) fil-pazjenti infettati bl-HIV-1, li twassal għal aktar twaħħil ta' darunavir ma' l-AAG fil-plażma u, għalhekk konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma.

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

Assorbiment

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

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

Meta amministrat mingħajr ikel, il-bijodisponibilità relattiva ta' darunavir fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir hija 30% anqas meta mqabbla ma' teħid ma' l-ikel. Għalhekk il-pilloli darunavir għandhom jittieħdu ma' ritonavir u ma' l-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 jeħel primarjament mal-glikoproteina α_1 -acid fil-plażma.

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

Bijotrasformazzjoni

Esperimenti *in vitro* b'mikrosomi tal-fwied uman (HLMs) juru li darunavir jgħaddi primarjament minn metabolizmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat estensivament mis-sistema epatika CYP u kważi 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 oriġinali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metabolizmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' 400/100 mg ¹⁴C-darunavir ma' ritonavir, bejn wiehed u ieħor 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta' ¹⁴C-darunavir setgħet tingabar lura mill-ipurgar u l-awrina, rispettivament. L-ammont ta' darunavir mhux mibdul kien ta' bejn wiehed 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 wiehed 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 ttiehed darbtejn kuljum f'74 pazjent tifel/tifla li kienu diġà ħadu trattament 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 it-trattament fil-passat, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu mill-inqas 15 kg sa < 20 kg, uriet li dożaġġi bbażati fuq il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma' dak li nkiseb f'adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetiċi ta' darunavir flimkien ma' ritonavir li ttiehed darba kuljum fi 12-il pazjent pedjatriku mhux ittrattati b'ART, ta' bejn 12 sa < 18-il sena u li kienu jiżnu li jiżnu tal-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'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 kopji/ml ta' HIV-1 RNA fil-plażma u għadd ta' ċelluli ta' CD4+ ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$ (ara sezzjoni 4.2).

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

Il-farmakokinetika ta' darunavir li ttiehed flimkien ma' ritonavir darba kuljum f'10 pazjenti pedjatriċi li diġà kienu ħadu trattament 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-eponimenti 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 jkun qatt ħadu trattament b'ART qabel jew li jkun ħadu trattament qabel li ma jkollhomx DRV-RAMs* u li fil-plażma jkollhom < 100,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għadd ta' ≥ 100 ċellula $\times 10^6/L$ ta' CD4+ (ara sezzjoni 4.2).

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

Persuni ikbar fl-età

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex konsiderevolment differeni fil-medda ta' l-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 uriet esponiment f'it aktar għoli għal darunavir (16.8%) fin-nisa infettati bl-HIV meta mqabbla ma' l-irgħiel. Id-differenza m'hijiex klinikament rilevanti.

Indeboliment renali

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

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

Indeboliment epatiku

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

Tqala u wara t-twelid

L-esponiment għal darunavir u ritonavir totali wara t-tehid ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum u darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali kien ġeneralment inqas waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid. Madankollu, għal darunavir mhux marbut (i.e. attiv), il-parametri farmakokinetiċi kienu inqas 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) ^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} , $AUC_{12\text{-il siegħa}}$ 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-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-ħin parzjali tat-tromboplastin attiv.

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija ta' l-epatoċiti, vakwolazzjoni, zieda fl-enzimi tal- fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir wasslet 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 rakkomandata klinikament. Sa l-istess livelli tad-doża, ma kien hemm l-ebda' teratoġenicità fil-firien u l-fniek bi trattament ta' darunavir waħdu u lanqas fil-ġrieden bi trattament ta' ritonavir flimkien miegħu. Il-livelli ta' esponiment kienu anqas minn dawk bid-doża klinikament rakkomandata fil-bnedmin. Fi stima ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, darunavir ma' jew mingħajr ritonavir, ikkawża tnaqqis għaddieni fiż-żieda fil-piż tal-ġisem tal-frieħ qabel il-ftim u kien hemm ftit dewmien sakemm infethu l-għajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieħ li wrew ir-rispons għall-ħasda fil-15-il ġurnata ta' treddieġ u naqqas is-sopravivenza tal-frieħ waqt it-treddieġ. 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 whud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment oghla milli fil-firien adulti wara doži komparabbli f'mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t-23 jum ta' ħajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx ta' l-anqas parti minnha, kienet minhabba l-immaturutà ta' l-enżemi li jimmetabolizzaw il-medicina fl-annimali żgħażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament 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.

Minhabba inċertezzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-demem 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 ġimgħat. Doži kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u doži ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-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 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 induzzjoni ta' l-enzimi epatiċi mikrosomali u żiedet l-eliminazzjonni ta' l-ormon tat-tirojde, li jippreddisponi lill-firien, iżda mhux lill-bnedmin, għal neoplażmi tat-tirojde. Fl-ogħla doži ittestjati, l-esponimenti sistemici (ibbażati fuq l-AUC) għal darunavir kienu bejn 0.4 darbiet u 0.7 darbiet (ġrieden) u 0.7 darbiet u darba aktar (fil-firien) meta mqabbla ma' dawg osservati fil-bnedmin fid-doži terapewtiċi rrakkomandati.

Wara l-amministrazzjoni ta' darunavir għal sentejn f' esponimenti daqs jew anqas mill-esponimenti tal-bnedmin, bidliet fil-kliwi 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-limfoċit uman u t-test *in vivo* tal-mikronukleju fil-ġrieden.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Silica, colloidal anhydrous
Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Sodium starch glycolate
Hypromellose
Magnesium stearate

Rita ta' barra tal-pillola

Polyvinyl alcohol, parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide (E171)
Macrogel
Terra

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin
Żmien kemm idum tajjeb wara li l-flixxun tal-HDPE jinfetħ għall-ewwel darba: 100 ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksijin b'rita

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al li fiha 480 pillola u 480 x1 pillola.

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al f'forma kiesha li fiha 480 pillola u 480 x1 pillola.

Flixxun tal-HDPE b'tapp bil-kamini tal-PP li jkun fih 480 pillola.

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al li fiha 240 pillola u 240 x1 pillola.

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al f'forma kiesha li fiha 240 pillola u 240 x1 pillola.

Flixxun tal-HDPE b'tapp bil-kamini tal-PP li jkun fih 60 u 240 pillola.

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al li fiha 30, 60, u 120 pillola u 120 x1 pillola.

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al f'forma kiesha li fiha 30, 60, u 120 pillola u 120 x1 pillola.

Flixxun tal-HDPE b'tapp bil-kamini tal-PP li jkun fih 30 u 120 pillola.

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksijin b'rita

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al li fiha 30 u 60 pillola u 60 x1 pillola.

Folja tal-PVC/PE/PVDC-Al f'forma kiesha li fiha 30 u 60 pillola u 60 x1 pillola.

Flixxun tal-HDPE b'tapp bil-kamini tal-PP li jkun fih 30, 60, u 90 pillola.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1140/001

EU/1/16/1140/002

EU/1/16/1140/003

EU/1/16/1140/004

EU/1/16/1140/005

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 Jannar 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Settembru 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata 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 Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' darunavir.

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg ta' darunavir.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ta' madwar 19.2 mm b'9.6 mm, imnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u 'DV4' fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, ta' madwar 21.2 mm b'10.6 mm, imnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u 'DV8' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Darunavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bil-virus uman ta' l-immunodeficienza (HIV-1).

Darunavir, mogħti flimkien ma' cobicistat huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana f'adulti u adolexxenti (b'età minn 12-il sena 'l fuq, li jiżnu tal-anqas 40 kg) (ara sezzjoni 4.2).

Il-pilloli Darunavir Viatris 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-gisem li :

- qatt ma ħadu trattament 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 $\times 10^6/L$ fil-plażma. Meta wiehed jiddeċiedi li jibda trattament bi darunavir f'pazjenti bħal dawn li jkunu diġà ħadu trattament b'ART qabel ittestjar ġenotipiku għandu jservi ta' gwida għall-użu ta' darunavir (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4, u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn fornitur tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fil-mod kif jittratta l-infezzjoni ta' l-HIV. Wara li tkun inbdiet terapija bi darunavir, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jbidlux id-doża, il-forma ta' doża jew iwaqqfu t-trattament 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-medicini 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 medicinali antiretrovirali oħra. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat jew ritonavir skont il-każ, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament bi 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.

Pazjenti adulti li qatt ma ħadu ART

L-iskeda ta' għoti rakkomandata hija ta' doża ta' 800 mg darba kuljum li jittiehed flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew ritonavir 100 mg darba kuljum mal-ikel. Il-pilloli Darunavir Viatrix 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 jkun diġà ħadu trattament b'ART qabel mingħajr rezistenza għal darunavir assoċjata ma' mutazzjonijiet (DRV-RAMs)* u li għandhom $< 100,000$ kopja/ml ta' HIV-1 RNA u għadd ta' ċelluli $CD4^+ \geq 100$ ċelluli $\times 10^6/L$ fil-plażma (ara sezzjoni 4.1), tista' tintuża l-iskeda ta' għoti ta' dożi ta' 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew ritonavir 100 mg darba kuljum mal-ikel. Il-pilloli darunavir 400 mg u 800 mg jistgħu jintużaw biex jipprovdu skedi ta' għoti ta' doża ta' 800 mg darba kuljum.
- Fil-pazjenti l-oħra kollha li diġà ħadu ART qabel jew jekk l-ittestjar tal-ġenotip HIV-1 mhuwiex disponibbli, l-iskeda tal-għoti tad-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 Viatrix 75 mg, 150 mg, 300 mg jew 600 mg.

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

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

Il-programm ta' trattament rakkomandat hu doża ta' 800 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum li jittiehdu mal-ikel jew 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum li jittiehdu mal-ikel (f'pazjenti adolexxenti ta' 12-il sena jew aktar). Jistgħu jintużaw pilloli Darunavir Viatrix 400 mg u 800 mg biex jinbena l-kors ta' dożaġġ ta' 800 mg 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 l-għadd ta' ċelluli ta' $CD4^+$ ta'

≥ 100 ċellula x 10⁶/L (ara sezzjoni 4.1) skeda ta' 800 mg darba kuljum b'100 mg ritonavir darba kuljum mal-ikel jew 800 mg darba kuljum flimkien ma' 150 mg cobicistat darba kuljum li jittieħdu mal-ikel (f'pazjenti adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq) tista' tiġi segwita. Il-pilloli Darunavir Viatrix 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.

- 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 ta' Darunavir Viatrix pilloli ta' 75 mg, 150 mg, 300 mg u 600 mg.

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

Parir dwar doži li jinqabzu

F'każ li tinqabeż doża ta' darunavir u/jew cobicistat jew ritonavir li tittieħed darba kuljum fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li s-soltu tittieħed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' darunavir u cobicistat jew ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi nnutat 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 Viatrix 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 Viatrix flimkien ma' cobicistat jew ritonavir qabel il-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 rrakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), madankollu, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti. L-ebda data farmakokinetika ma hija disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Indeboliment epatiku serju jista' jwassal għal esponiment oġġgħal għal darunavir u jgħagħal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jiħżien. Għalhekk, darunavir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

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

Cobicistat jinibixxi s-sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli u jista' jikkawża zidiet moderati fil-kreatinina tas-serum u tnaqqis moderat fit-tneħħija tal-kreatinina. Għalhekk, l-użu ta' tneħħija tal-kreatinina bhala stima ta' kemm tiffaħ ssir eliminazzjoni mill-kliwi tista' tagħti idea żbaljata. Cobicistat bhala 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 (bhala fumarate, phosphate jew succinate) jew adefovir dipovoxil.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir 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 ta' anqas minn 15-il kg, peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma ġietx determinata f'għadd suffiċjenti ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

Darunavir 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 ġietx determinata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Il-pilloli Darunavir Viatris 400 mg u 800 mg mhumix adattati għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Hemm disponibbli formulazzjonijiet oħra, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg pilloli.

Tqala u wara t-twelid

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' darunavir/ritonavir waqt it-tqala u wara t-twelid. Darunavir 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 b'Darunavir/cobicistat m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li johorġu tqal waqt it-terapija b'Darunavir/cobicistat għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6). Darunavir/ritonavir jista' jitqies bħala alternattiva.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu Darunavir Viatris 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

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsimha 6.1.

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

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

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

- Il-prodott li fih lopinavir u ritonavir f'daqqa (ara sezzjoni 4.5).
- L-indutturi qawwija ta' CYP3A rifampicin u l-preparazzjonijiet magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*). L-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 sensitiv għal induzzjoni b'CYP3A minn darunavir intensifikat b'ritonavir. L-użu flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikata, minhabba li dawn jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal cobicistat u darunavir li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku. Indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu eż. carbamazepine, phenobarbital u phenytoin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Darunavir intensifikat b'ritonavir jew b'cobicistat jinibixxi l-eliminazzjoni ta' sustanzi attivi li jiddependu hafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom, li jwassal għal żieda fl-esponiment għall-prodott mediċinali mogħti flimkien miegħu. Għalhekk trattament fl-istess waqt bi prodotti mediċinali

bhal dawn li l-konċentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' ġrajjet 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, 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 għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, avanafil
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (ara sezzjoni 4.5)
- ticagrelor (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

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

Darunavir 400 mg jew 800 mg għandu dejjem jingħata mill-ħalq flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir bħala intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 5.2). Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat jew ritonavir skont il-każ, għandu, għalhekk, jiġi kkonsultat qabel il-bidu ta' terapija bi darunavir.

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

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

Pazjenti li diġà ħadu trattament b'ART qabel– għoti ta' doża darba kuljum

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

Popolazzjoni pedjatrika

Darunavir mhuwiex rrakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi 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'medicini konkomitanti li jistgħu jkomplu jnaqqsu l-esponiment għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

It-trattament b'darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum matul it-tieni u t-tielet trimestru ntwera li jwassal għal esponiment baxx għal darunavir, bi tnaqqis ta' madwar 90% fil-livelli tas- C_{min} (ara sezzjoni 5.2). Livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma' jippovdux rinforz suffiċjenti. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal darunavir jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għat-tarbija. Għalhekk, it-terapija b'Darunavir/cobicistat m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li johorġu tqal waqt it-terapija b'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 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' Sevens-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' bżieżaq b'materja mifruxa. darunavir għandu jitwaqqaf immedjatement jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, gheja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selhiet fil-halq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

Raxx seħh b'mod aktar komuni f'pazjenti li kienu diġà ħadu trattament qabel u li jkunu qed jirċievu skeda ta' trattament 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 medicina (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) kienet irrappurtata bi 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 bi darunavir/ritonavir. Pazjenti li diġà kellhom disfunzjoni tal-fwied qabel, li jinkludu dawk b'epatite B jew Ċ kronika attiva, għandhom riskju akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied li jinkludu reazzjonijiet epatiċi avversi qawwija u li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott, għal dawn il-prodotti mediċinali.

Testijiet xierqa tal-laboratorju għandhom isiru qabel ma tinbeda terapija bi darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-trattament. 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 nbeda t-trattament, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' trattament bi 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 jgħid li b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għejja, anoressija, tqalligh, suffeja, awrina skura, sensittività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir, it-twaqqif tat-trattament 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 kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Minhabba żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħal mal-proteini fil-plażma, darunavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Indeboliment renali

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

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

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

Pazjenti morda bl-emofilja

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

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. 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 tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosteroid, il-konsum ta' l-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 uġiġġat jew ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fil-moviment.

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza ta' l-immunità serja fiż-żmien meta jinbeda 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 gimghat 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 jinbeda trattament fejn hemm bżonn. Flimkien ma dan, kienu nnutati r-riattivazzjoni ta' herpes simplex u herpes zoster fi studji kliniċi bi 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 tat-trattament (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 tabilhaq huma u jista' jkun indikat monitoraġġ kliniku tas-sigurtà. Għal informazzjoni shiha dwar interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali ohra ara sezzjoni 4.5.

Intensifikatur farmakokinetiku u mediċini ohra 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 sensitiv għal induzzjoni minn CYP3A: għalhekk l-użu ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikata (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-ħxejjex li fihom St John's wort, *Hypericum perforatum*, huwa kontraindikata (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 gimagħtejn ta' trattament b'darunavir/cobicistat, b'mod partikolari jekk id-doži ta' kwalunkwe prodott mediċinali li qed jingħata 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 imsaħħa 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 s-Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott għall-pilloli Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg u 600 mg (ara sezzjoni 4.5).

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

Darunavir Viatris fih sodium

Darunavir Viatris 400 mg, u 800 mg pilloli miksijin b'rita fihom inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, u għalhekk huma Prattikament hielsa mis-sodium.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali u forom ohra 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 t-trattament jekk il-farmakointensifikatur jinbidel minn ritonavir għal cobicistat (ara sezzjoni 4.4).

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

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-koncentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma u konsegwenza ta' dan dik ta' darunavir, li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku u żvilupp possibbli ta' reżistenza (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Fost l-indutturi ta' CYP3A li huma kontraindikati hemm rifampicin, St John's wort u lopinavir.

L-ġhoti ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jinibixxu CYP3A jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' darunavir u ritonavir, li jista' jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. L-ġhoti 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-ġhoti 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-ġhoti flimkien ta' darunavir/cobicistat ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. St. John's wort, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin) huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-ġhoti 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 ġhoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, japplikaw l-istess rakkomandazzjonijiet irrilevanti jekk darunavir ikunx intensifikat minn ritonavir jew minn cobicistat (ara s-sezzjoni fuq).

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

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

L-ġhoti flimkien ta' darunavir / ritonavir ma' mediċini li għandhom metabolit (i) attiv (i) ffurmati minn CYP3A jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet imnaqqs fil-plażma ta' dawn il-metabolit (i) attivi, li potenzjalment iwasslu għal telf ta' l-effett terapewtiku tagħhom (ara t-tabella ta' l-Interazzjoni hawn taħt).

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

L-effett totali ta' l-intensifikazzjoni ta' l-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' tahlita 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 itawwlu l-effett terapewtiku tagħhom u r-reazzjonijiet avversi. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C9 (bħal warfarin) u CYP2C19 (bħal methadone) tista' twassal għal esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

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

Ritonavir jinibixxi t-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3 tal-glikoproteina P, u l-ġhoti 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 hawn taħt).

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

Ir-rakkomandazzjonijiet għal darunavir intensifikat b'ritonavir huma simili għar-rakkomandazzjonijiet għal darunavir intensifikat b'cobicistat għal dawk li huma sustrati ta' CYP3A4, CYP2D6, glikoproteina P, OATP1B1 u OATP1B3 (ara kontraindikazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet ippreżentati fis-sezzjoni fuq). Cobicistat 150 mg mogħti ma' darunavir 800 mg darba kuljum jintensifika l-parametri farmakokinetiċi b'mod kumparabbli għal ritonavir (ara sezzjoni 5.2).

B'kuntrast ma' ritonavir, cobicistat ma 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'doži ta' darunavir anqas minn dawk irrakkommandati jew bi skedi ta' ġhoti differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija). L-effetti fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u jista' jkun indikat monitoraġġ kliniku tas-sigurtà.

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala intensifikatur farmakokinetiku. Darunavir jista' għalhekk ikollu rakkomandazzjonijiet differenti għal mediċini li jingħataw flimkien miegħu skont jekk is sustanza tkunx intensifikata b'ritonavir jew b'cobicistat. L-ebda studji ta' interazzjoni preżentati fit-tabella ma saru b'darunavir intensifikat b'cobicistat. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw, 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 (ma tistax tittiehed stima bħala "ND"). Id-direzzjoni tal-vleġġa għal kull parametru farmakokinetiku hija bbażata fuq il-confidence interval ta' 90% tal-proporzjon ġeometriku medju li jkun fil-medda ($\leftrightarrow$), taħt il-medda ($\downarrow$) jew fuq il-medda ($\uparrow$) minn firxa bejn 80-125% (ma tistax tittiehed stima bħala "ND").

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

Il-lista t'hawn taht ta' eżempji ta' interazzjonijiet bejn medicina u ohra mhijiex komprensiva u ghalhekk it-tikketa ta' kull medicina li tittiehed flimkien ma' darunavir ghandha tigi kkonsultata ghal informazzjoni marbuta mar-rotta ta' metabolizmu, is-sensiela ta' reazzjonijiet ta' interazzjoni, riskji possibbli, u azzjonijiet speċifiċi li ghandhom jittiehdu dwar l-ghoti tagħhom flimkien.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
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' data farmakokinetika storika	Darunavir intensifikat u dolutegravir jistaw 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 jidhirx li huwa klinikament relevanti. Darunavir intensifikat u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<i>Impedituri ta' nucleos(t)ide reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C _{min} ND didanosine C _{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↔ darunavir C _{max} ↔	Darunavir intensifikat u didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojti, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li darunavir intensifikat jingħata mal-ikel.
Tenofovir disoproxil 245 mg darba kuljum [‡]	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C _{min} ↑ 37% tenofovir C _{max} ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C _{min} ↑ 24% #darunavir C _{max} ↑ 16% (↑ tenofovir mill-effett fuq it-trasport b'MDR-1 fit-tubi ż-żgħar tal-kilwa)	Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi tista' tkun indikata meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġa għandhom mard sistemiku jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jiehdu sustanzi nefrotossici. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat inaqas it-tneħħija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tneħħija tal-kreatinina tintuża għal aġġustament fid-doża ta' tenofovir disoproxil.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rrakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' darunavir intensifikat.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rottat differenti tat-tneħħija tal-NRTIs l-oħra, zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, li primarjament jitneħħew mill-kilwa, u abacavir li l-metaboliżmu tiegħu mhux medjat minn CYP450, l-ebda interazzjonijiet ma huma mistennija għal dawn is-sustanzi mediċinali u darunavir inensifikat.	Darunavir intensifikat jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat inaqas it-tneħħija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tneħħija tal-kreatinina tintuża għal aġġustament fid-doża ta' emtricitabine jew lamivudine.
Impedituri tan-non-nucleo(s)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' żieda fl-esponiment għal efavirenz tista' tkun indikata meta darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz. Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C _{min} ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz se jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doži ta' Darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4). L-ghoti 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-ghoti 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' data storika. (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża. L-ghoti flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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 jistaw 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. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li teħtieġ 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 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. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li teħtieġ 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 thallat saquinavir ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li teħtieġ farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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-taħlita ma ġewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat u t-taħlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg darbtejn kuljum	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↑ 13% lopinavir C _{max} ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C _{min} ↓ 55% darunavir C _{max} ↓ 21% [‡] ibbażata fuq valuri tad-doża mhux normalizzati	
ANTAGONISTI TA' CCR5		
Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C _{min} ND maraviroc C _{max} ↑ 129% konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir kienu konsistenti ma' data storika	Id-doża ta' maraviroc għandha tkun 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata ma' darunavir intensifikat.
ANTAGONIST TAL-ADRENORICETTUR α1		
Alfuzosin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti flimkien ta' darunavir intensifikat u alfuzosin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANESTETIKU		
Alfentanil	Ma ġiex studjat. Il-metaboliżmu ta' alfentanil huwa medjat permezz ta' CYP3A, u fil-fatt jista' jiġi impedit minn darunavir 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 sseħħ.
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat.
Amiodarone Bepiridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine		Darunavir intensifikat mogħti flimkien ma' amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Digoxin Doża waħda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C _{min} ND digoxin C _{max} ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Minhabba li digoxin għandu indiċi terapewtiku strett, huwa rakkomandat li fil-bidu tat-trattament tiġi preskritta l-aktar doża baxxa possibbli ta' digoxin f'każ li digoxin jingħata lill-pazjenti li qed jieħdu terapija bi 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% #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)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' darunavir intensifikat. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLAJTLITS		
Apixaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	L-użu ta' darunavir intensifikat ma' antikoagulant orali dirett (DOAC, direct oral anticoagulant) li huwa metabolizzat minn CYP3A4 u trasportat minn P-gp mhuwiex irrakkomandat għax dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): darunavir/ritonavir 800/100 mg doża waħda: dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum: dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% darunavir/cobicistat 800/150 mg doża waħda: dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum: dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C_{max} ↑ 99%	Darunavir/ritonavir: Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tad-DOAC għandu jkun ikkunsidrat meta DOAC li huwa trasportat minn P-gp iżda mhux metabolizzat minn CYP3A4, li jinkludi dabigatran etexilate u edoxaban, ikun mogħti fl-istess ħin ma' darunavir/rtv. Darunavir/cobicistat: Monitoraġġ kliniku u tnaqqis fid-doża huwa meħtieġ meta DOAC li huwa trasportat minn P-gp iżda mhux metabolizzat minn CYP3A4, li jinkludi dabigatran etexilate u edoxaban, ikun mogħti fl-istess ħin ma' darunavir/cobi.
Ticagrelor	Fuq bażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ticagrelor (CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-glycoprotein).	L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikar (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Ma ġewx studjati. L-ghoti flimkien ta' 'clopidogrel ma' darunavir imsaħħaħ huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' 'plopit metabolit attiv ta' clopidogrel, li jista' jnaqqas l-attività ta' clopidogrel kontra l-plejtlits.	L-ghoti flimkien ta' 'clopidogrel ma' darunavir imsaħħaħ mhux irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlits ohra li ma jġug affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġiex studjat. 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 kontraindikar (ara sezzjoni 4.3).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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 rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal darunavir/ritonavir. Jekk hemm ħtieġa 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 tehtieg tnaqqis b'25% sa 50% fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir. L-użu ta' carbamazepine ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat huwa kontraindikat (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 rakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata 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 intensifikat, il-mod li bih huwa rakkomandat 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 jibdew trattament bi darunavir intensifikat, 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} ↔ B'kuntrast ma' din id-data għal darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A).	
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	L-użu ta' darunavir intensifikat u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Hija rakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
ANTIDIJABETIĊI		
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 rakkomandat f'pazjenti li qed jiehdu darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat. (ma japplikax għal darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir)
MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' domperidone flimkien ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikant.
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 hliet jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole Clotrimazole	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) Ma ġiex studjat. L-użu sistemiku konkomitanti ta' clotrimazole u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew clotrimazole fil-plażma. darunavir AUC _{24siegħa} ↑ 33% (ibbażat fuq mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni)	Hija meħtieġa l-kawtela u hija rakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-ghoti tagħhom flimkien ikun meħtieġ id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż il-200 mg.
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 tal-P-gp)	Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tat-trattament b'colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew tal-fwied jekk ikun meħtieġ trattament bi darunavir intensifikat. Għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied colchicine ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikant (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doži wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	AUC ta' artemether ↓ 16% C _{min} ta' artemether ↔ C _{max} ta' artemether ↓ 18% AUC ta' dihydroartemisinin ↓ 18% C _{min} ta' dihydroartemisinin ↔ C _{max} ta' dihydroartemisinin ↓ 18% AUC ta' lumefantrine ↑ 175% C _{min} ta' lumefantrine ↑ 126% C _{max} ta' lumefantrine ↑ 65% AUC ta' darunavir ↔ C _{min} ta' darunavir ↓ 13% C _{max} ta' darunavir ↔	Il-kombinazzjoni ta' darunavir intensifikat 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' protease ohra, 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 ohra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, deheru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.	It-taħlita ta' rifapentine u darunavir intensifikat mhijiex irrakkomandata. It-taħlita ta' rifampicin u darunavir intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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 (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-<i>O</i>-desacetyl) Il-pova ta' interazzjoni wriet esponiment sistemiku kuljum għal rifabutin kumparabbli bejn trattament 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 darbjet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-<i>O</i>-desacetyl rifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-<i>O</i>-desacetyl) żdiedet b'1.6 drabi aktar, filwaqt li s-C_{max} baqgħet kumparabbli. Hemm nuqqas ta' data 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 żieda fis-sorveljanza għal każijiet avversi relatati ma' rifabutin hija meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu din it-taħlita 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 uffċjali dwar it-trattament xieraq 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 tinhtieġx 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' 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 intensifikat.
Everolimus Irinotecan		L-użu flimkien ta' everolimus jew Irinotecan u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
ANTIPSIKOTIĊI/NEUROLETTIĊI		
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 huwa 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 meħtieġ 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 rakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħataw flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi β. Għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur β.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat jista' jkun mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Sorveljanza klinika tal-effetti terapewtiċi u avversi hija rakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ġhoti ta' mediċini flimkien
KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosteroidi mmetabolizzati primarjament minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Fluticasone: fi studju kliniku fejn kapsuli ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum ingħataw flimkien ma' 50 µg fluticasone propionate mogħti ġol-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 wieħed u ieħor 86% (90% CI 82 - 89%). Effetti akbar għandhom jkunu mistennija meta fluticasone jingħibed man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħibed man-nifs jew li jingħata minn ġol-imnieher. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumieks magħrufa. Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	L-użu flimkien ta' darunavir intensifikat u kortikosteroidi (irrotot kollha tal-ġhoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenalni. L-ġhoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati 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 jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat.
ANTAGONISTI TAR-RİĊETTURI 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/jew tal-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-ġhoti flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat u bosentan mhuwiex 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 u elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikatur (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 rakkomandat li tagħti darunavir intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
PRODOTTI TAL-HXEJJEX		
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 jkun diġà qed jiehu St John's wort, waqqaf is-St John's wort u jekk possibbli iċċekkja l-livelli virali. Esponiment għal darunavir (u anke esponiment għal ritonavir) jista' jkun li jżdid malli jitwaqqaf St. John's wort. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-anqas ġimagħtejn wara li jitwaqqaf it-trattament 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-konċentrazzjonijiet tal-plażma meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat mogħti flimkien ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant 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 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 tinbeda doża ta' atorvastatin ta' 10 mg darba kuljum. Żieda bil-mod il-mod fid-doża ta' atorvastatin tista' tiġi addattata 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 dehret f'sotto-sett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-ghoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir intensifikat, huwa rrakkomandat li tinbeda l-aktar doża baxxa ta' pravastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
Rosuvastatin 10 mg darba kuljum	rosuvastatin AUC ↑ 48% rosuvastatin C _{max} ↑ 144% ibbażat fuq <i>data</i> publikata b'darunavir/ritonavir rosuvastatin AUC ↑ 93% [§] rosuvastatin C _{max} ↑ 277% [§] rosuvastatin C _{min} ND [§] [§] b'darunavir/cobicistat 800/150 mg	Meta jkun meħtieġ l-ghoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir intensifikat huwa rrakkomandat li tinbeda l-aktar doża baxxa ta' rosuvastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDICINALI OHRAJN		
Prodotti medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
SUSTANZI OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H₂		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir intensifikat jista' jingħata flimkien ma' antagonisti tar-riċetturi H ₂ mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Cyclosporin Sirolimus Tacrolimus Everolimus	Ma ġewx studjati. Esponiment għal dawn l-immunosoppressanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-mediċina 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 JINGĦIDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. It-taħlita 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/TRATTAMENT 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' iżid il-koncentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma (ara l-SmPC ta' cobicistat).	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat. Madankollu, jista' jkun hemm bżonn aġġustament fid-doża ta' methadone meta jingħata b'mod konkomitanti għal perjodu itwal ta' żmien. Għalhekk hija rrakomandata sorveljanza klinika minhabba li t-trattament ta' manteniment jista' jkollu bżonn ikun aġġustat f'xi pazjenti.
Buprenorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg darba kuljum	buprenorphine AUC ↓ 11% buprenorphine C _{min} ↔ buprenorphine C _{max} ↓ 8% norbuprenorphine AUC ↑ 46% norbuprenorphine C _{min} ↑ 71% norbuprenorphine C _{max} ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C _{min} ND naloxone C _{max} ↔	Ir-rilevanza klinika taż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' norbuprenorphine ma gietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rrakkomandata.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analżeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata ma' dawn l-analżeġiċi.
KONTRAĊETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum)	drospirenone AUC ↑ 58% ^ε drospirenone C _{min} ND ^ε drospirenone C _{max} ↑ 15% ^ε ethinylestradiol AUC ↓ 30% ^ε ethinylestradiol C _{min} ND ^ε ethinylestradiol C _{max} ↓ 14% ^ε ^ε b' darunavir/cobicistat	Meta darunavir jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa 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 rakkomandati 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)		
Għat-trattament ta' anormalità erettili Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Fi studju ta' interazzjoni [#] , esponiment sistemiku kumparabbli għal sildenafil kien osservat bit-teħid ta' doża unika ta' 100 mg sildenafil waħdu u teħid ta' doża unika ta' 25 mg sildenafil mogħti ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Il-kombinazzjoni ta' avanafil u darunavir intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkometanti ta' impedituri ohra ta' PDE-5 għat-trattament ta' anormalità erettili ma' darunavir intensifikat għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkometanti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakommandata doża waħda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'48 siegħa, doża waħda ta' vardenafil li ma' taqbiżx 2.5 mg f'72 siegħa jew doża waħda ta' tadalafil li ma' taqbiżx 10 mg f'72 siegħa.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
Għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun Sildenafil Tadalafil	Ma ġewx studjati. L-użu konkometanti ta' sildenafil jew tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil jew tadalafil fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għadha ma ġietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun mogħti flimkien ma' darunavir intensifikat. Hemm zieda fil-possibiltà ta' każijiet avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu disturbi fil-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni li ddum għal tul ta' hin u sinkope). Għalhekk l-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 għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
IMPEDTURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C _{min} ↔ #darunavir C _{max} ↔	Darunavir intensifikat jista' jingħata flimkien ma' impedturi tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.
SEDATTIVI/IPNOTIĊI		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterali) Zolpidem	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 flimkien ma' darunavir intensifikat huwa jista' jikkawża zieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. <i>Data</i> minn użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedturi oħra tal-protease, tissuggerixxi zieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma. #	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva (ICU – <i>intensive care unit</i>) 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)
Midazolam (orali) Triazolam		
TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikata.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OHRAJN		
Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
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 daww rakkomandati 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 ieħor (eż. (fos)amprenavir u tipranavir) ma ġewx stabbiliti f'pazjenti bl-HIV. Skont linji gwida kurrenti ta' trattament, ġeneralment trattament b'żewġ impedituri ta' protease mhijiex irrakkomandata.
- ‡ L-istudju sar b'tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittiehed deċiżjoni biex jintużaw mediċini antiretrovirali għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal u konsegwentement biex jitnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni vertikali tal-HIV lit-tarbija tat-twelid, id-data 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 ta' l-embriju/fetu, hlaas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

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 b'Darunavir/cobicistat m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li jgħorġu tqal waqt it-terapija b'Darunavir/cobicistat għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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-halib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-halib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/gurnata) wassal għal tossiċità tal-frieħ.

Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jitreddgħu, in-nisa għandhom jiġu mwissija biex ma jreddgħux jekk ikunu qed jirċievu darunavir.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Darunavir flimkien ma' cobicistat jew ritonavir m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, kien irrappurtat sturdament f'xi 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 diġà ħadu trattament qabel u li bdew terapija bi darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum), 51.3% tal-individwi hassew mill-anqas reazzjoni avversa waħda. It-tul ta' żmien globali medju ta' trattament 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, deni raxx, uġigh ta' ras u remettar. L-aktar reazzjonijiet frekwenti serji huma insuffiċjenza renali akuta, infart mijokardjali, sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, tromboċitopenija, osteonekrosi, dijarea, epatite u deni.

Fis-96 ġimgha ta' analiżi, il-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel kien jixbah lil dak li jidher bi darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu diġà ħadu trattament qabel minbarra t-tqalligh li kien osservat aktar frekwenti f'individwi li qatt ma kienu ħadu trattament qabel. Dan kien motivat minn nawsja ta' intensità hafifa. Ma ġewx identifikati sejbiet ohra ta' sigurtà fil-192 ġimgha ta' analiżi f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel li kellhom medja ta' tul ta' trattament bi 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 trattament qabel u li kienu diġà ħadu trattament qabel), 66.5% tal-individwi kellhom mill-inqas reazzjoni avversa waħda. Il-medja tat-tul ta' żmien ta' trattament kienet ta' 58.4 ġimgha. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li ġew irrappurtati kienu dijarea (28%), nawsja (23%), u raxx (16%). Reazzjonijiet avversi serji huma diabetes mellitus, sensitività eċċessiva (għall-mediċina), sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, raxx u rimettar.

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

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skond is-sistema tal-klassifika ta' l-organi (SOC) u l-kategorija ta' frekwenza. F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni hafna ($\geq 1/10$), 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>Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
Mhux komuni	herpes simplex
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Mhux komuni	tromboċitopenija, newtropenija, anemija, lewkopenija
Rari	żieda fl-għadd ta' eosinofili,

<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensittività eċċessiva (għall-medicina)
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>	
Mhux komuni	ipotirojdiżmu, zieda fl-ormon li jstimula it-tirojde fid-dem
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni	dijabete mellitus, ipertrigliserajdima, iperkolesterolimja, iperlipidimja,
Mhux komuni	gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, zieda fil-piż, iperglicemija, reżistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, zieda fl-aptit, polidipsja, zieda fil-lactate dehydrogenase fid-dem
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni	insomnja
Mhux komuni	depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl-irqad, holm mhux normali, ħmar il-lejl, tnaqqis fil-libido,
Rari	stat konfużjonali, bidla fil-burdata, irrikwitezza
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni	uġiġħ ta' ras, newropatija periferali, sturdament
Mhux komuni	letargija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, heddla ta' rqaq,
Rari	sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faži tal-irqad
<i>Disturbi fl-għajnejn</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 ta' l-elettrokardjogramm imtawwal, takikardija,
Rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
Mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
Mhux komuni	qtuġħ ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
Rari	rinorea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni ħafna	dijarea
Komuni	rimettar, tqalligh, uġiġħ fl-addome, zieda fl-amylase fid-dem, dispepsja, nefha fl-addome, gass
Mhux komuni	pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite bl-aft, taqligh, ħalq xott, nefha fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, zieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali
Rari	stomatite, rimettar bid-dem, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi

<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni	żieda fl-alanine aminotransferase
Mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatozi epatika, epatomegalija, żieda fit-transaminase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubin fid-demmm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm, żieda 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	aŋġjoedima, raxx mifrux, dermatite allergika, urtikarja, ekżema, ħmura, iperidrosi, ġħaraq 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 mifruxa
<i>Disturbi muskoluskeltriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni	mijaġġa, ostjonekrozi, spażmi fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporozi, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm
Rari	ebusija muskoloskeletalika, artrite, ebusija tal-ġog
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	
Mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitiazi, żieda fil-kreatinina fid-demmm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
Rari	tnaqqis fit-tneħija renali tal-kreatinina, nefropatija tal-kristalli [§]
<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, għejja
Mhux komuni	deni, uġiġħ fis-sider, edima periferali, telqa mingħajr sinjali ta' mard, thoss is-šhana, irritabbiltà, uġiġħ
Rari	tkexkix ta' bard, ma thossokx normali, kserozi

[§] reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Skont il-linja gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (Revizjoni 2, Settembru 2009), il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien determinat bl-użu tar-"Regola ta' 3".

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Reazzjoni avversa
Kategorija ta' frekwenza	
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Komuni	sensittività eċċessiva (għall-medicina)
Mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni	anoressija, dijabete mellitus, iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, iperlipidemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni	holm mhux normali

<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni hafna	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni hafna	dijarea, nawsja
Komuni	rimettar, uġiġħ fl-addome, nefħa 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' taħt il-ġilda</i>	
Komuni hafna	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-hmura, raxx bil-ħakk, raxx mifruux u dermatite allergika
Komuni	aŋġjoedima, ħakk, urtikarja
Rari	reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemici *, sindrome ta' Stevens-Johnson*
Mhux magħruf	nekroliżi tossika tal-epidermide*, reazzjoni akuta ta' bżieġaq b'materja mifruxa*
<i>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Komuni	mijaġġa
Mhux komuni	osteonekrozi*
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	
Rari	nefropatija tal-kristalli*§
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
Mhux komuni	ġinekomastja*
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni	gheja
Mhux komuni	astenja
<i>Investigazzjonijiet</i>	
Komuni	żieda fil-livell tal-kreatinina fid-dem

* dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina ma kinux irrappurtati minn esperjenza ta' prova klinika b'darunavir/cobicistat iżda kienu nnutati bit-trattament ta' darunavir/ritonavir u jistgħu jiġu mistennija b'darunavir/cobicistat ukoll.

§ reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Skont il-linja gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (Revizjoni 2, Settembru 2009), il-frekwenza ta' din ir-reazzjoni avversa fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq kien determinat bl-użu tar-"Regola ta' 3".

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx

Fi provi kliniċi, ir-raxx kien il-biċċa l-kbira ħafif sa moderat, li hafna drabi seħħ fl-ewwel erba' ġimgħat tat-trattament u fieq meta tkomplew jittiehdu aktar dożi. F'każijiet ta' reazzjoni qawwija fil-ġilda 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 oħra 2.2% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minhabba raxx.

Matul il-programm ta' żvilupp kliniku ta' raltegravir f'pazjenti li jkunu diġà ħadu trattament qabel, raxx, irrISPettivament mill-kawżalità, ġie osservat b'mod iktar komuni b'korsijiet li kien fihom darunavir/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' daww li kien fihom darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir/ritonavir. Ir-raxx li kien ikkunsidrat mill-investigatur li kien relatat mal-mediċina, seħħ f'rati simili. Ir-rati ta' raxx aġġustati għall-esponiment (il-kawżalità kollha) kienu 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR), rISPettivament; u għal raxx relatat

mal-mediċina kienu 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxx osservat fl-istudji kliniċi kien minn 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-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet muskuluskelettriċi

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

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

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV u b'immunodeficijenza 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 jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (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 ta' darunavir flimkien ma' ritonavir f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq analiżi ta' 48 ġimgha tad-data 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 trattament b'ART qabel li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u li kienu jiżnu mill-anqas 20 kg li rċievw pilloli darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra.
- 21 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV li kienu diġà ħadu trattament b'ART qabel, li kellhom minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu minn 10 kg sa < 20 kg (16-il parteċipant li kienu jiżnu minn 15 kg sa < 20 kg) li rċievw 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 ittrattati qabel b'ART u li kienu jiżnu inqas minn 40 kg li rċievw pilloli ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

Fost 1,968 pazjent li kienu ħadu trattament 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 zieda fit-transaminase tal-fwied fil-linja baži u li tfaċċat minhabba t-trattament 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-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva b'darunavir. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' darunavir jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' għajjnuna inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Minhabba li darunavir jeħel ħafna mal-proteini tad-demm, 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 ta' l- HIV-1 protease (K_D ta' $4.5 \times 10^{-12}M$). Huwa selettivament jimpedixxi l-qasma ta' poliproteini Gag-Pol li fihom il-kowd ta' l-HIV fiċ-ċelluli infettati bil-virus, u permezz t'hekk ifixkel il-formazzjoni ta' biċċiet infettivi maturi tal-virus.

Attività antivirali *in vitro*

Darunavir juri attività kontra razez tal-laboratorju u ċelluli puri ta' virusis iżolati klinikament ta' HIV-1 u razez tal-laboratorju ta' HIV-2 f'linji ta' ċelluli T infettati b'mod akut, ċelluli mononukleari periferali tad-demm 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-virusis iżolati primarjament ta' HIV-1 grupp M (A, B, C, D, E, F, G) u grupp O b'valuri EC_{50} minn < 0.1 to 4.3 nM.

Dawn il-valuri EC_{50} huma ħafna anqas minn 50% tal-limiti minn 87 μM sa > 100 μM 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 urew suxxettibilità mnaqqsa għal darunavir (medda: 23-50 darba) kellhom fihom bejn 2 u 4 sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku fil-gene protease. Is-suxxettibilità mnaqqsa għal darunavir tal-virusis li figgiew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tiġi spjegata bl-iżvilupp ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

Data minn provi kliniċi minn pazjenti li diġà ħadu trattament 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 it-trattament.

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 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 t-trattament 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 trattament b'ART qabel li jkunu ttrattati għall-ewwel darba b'darunavir flimkien ma' taħlita ta' ART oħra.

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

	ARTEMIS Ġimgha 192	ODIN Ġimgha 48		TITAN Ġimgha 48
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	Darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=298
Numru totali ta' fallimenti viroloġiċi ^a , n (%)	55 (16.0%)	65 (22.1%)	54 (18.2%)	31 (10.4%)
Persuni li marru lura għal li kienu	39 (11.4%)	11 (3.7%)	11 (3.7%)	16 (5.4%)
Individwi li qatt ma kienu soppressi	16 (4.7%)	54 (18.4%)	43 (14.5%)	15 (5.0%)
Numru ta' individwi b'falliment viroloġiku u ġenotipi fl-aħħar tal-provi f'par mal-linja bażi, li żviluppaw mutazzjonijiet ^b fl-aħħar tal-provi, n/N				
Mutazzjonijiet primarji (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' 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 trattament b'ART qabel li kienu ttrattati għall-ewwel darba b'darunavir/cobicistat darba kuljum flimkien ma' ART oħra, u f'pazjenti li diġà kienu ħadu trattament 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 rezistenza għal PIs f'fallimenti viroloġiċi fil-punt finali tal-prova GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Gimgha 48	
	Pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N=295	Pazjenti li kienu diġà ħadu trattament qabel darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N=18
Numru ta' individwi, b'falliment viroloġiku ^a u <i>data</i> ta' ġenotip li jiżviluppa mutazzjonijiet ^b , fil-punt finali, n/N		
Mutazzjonijiet primarji (maġġuri) għall-PI	0/8	1/7
RAMs għall-PI	2/8	1/7
Numru ta' individwi, b'falliment viroloġiku ^a u <i>data</i> ta' fenotip li juri rezistenza għall-PIs, fil-punt finali ^c , 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 log₁₀ ta' RNA ta' HIV-1 mill-linja bażi u ≥ 50 kopja/ml fil-gimgha 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 copies/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 trattament b'ART u dawk li diġà ħadu trattament 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 trattament qabel u 18 li diġà kienu ħadu trattament qabel). Dawn il-pazjenti rċew darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum bi skeda fl-isfond ta' 2 NRTIs attivi magħżula mill-investigatur.

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

Riżultati fil-Ġimgha 48	GS-US-216-130		
	Qatt ma ħadu trattament qabel darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum + OBR N=295	Diġà ħadu trattament 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 mill-linja bażi (kopji log ₁₀ /ml)	-3.01	-2.39	-2.97
Medja ta' bidla fl-għadd ta' ċelluli CD4 ⁺ mill-linja bażi	+174	+102	+170

^a Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu 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 trattament b'ART qabel

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

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

Effetti	ARTEMIS					
	Ġimgha 48 ^a			Ġimgha 96 ^b		
	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fit-trattament (95% CI ta' differenza)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fit-trattament (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' $\geq 100,000$ 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'għadd ta' 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

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 fit-trattament (95% CI ta' differenza)	Darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fit-trattament (95% CI ta' differenza)
B'ghadd taç- ċelluli CD4+ ≥ 200 fil-linja bażi	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2) ^d	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2) ^d
medjan ta' tibdil fl-ghadd taç- ċelluli CD4+ mill- linja bażi (x 10 ⁶ /L) ^e	137	141		171	188	

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

^b Data 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 mit-trattament huma attribwiti b'bidla ugwali għal 0

In-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku għat-trattament bi darunavir/ritonavir, iddefinit bhala 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 Titratta (ITT) kif ukoll għal dawk li kienu ttrattati Skont Protokoll (OP) fl-analiżi ta' 48 ġimgha. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati fl-analiżi tad-dejta fis-96 ġimgha ta' trattament fil-prova *ARTEMIS*. Dawn ir-riżultati kienu sostnuti għal 192 ġimgha ta' trattament fil-prova *ARTEMIS*.

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

ODIN hija prova, randomised, open label tal-Fażi III li tqabbel darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti infettati bl- HIV-1 li diġà hadu ART b'testijiet li jeżaminaw 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' trattament (ara t-tabella t'hawn taht). Iż-żewġ ferġhat użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-tehid tat-trattament (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 fit-trattament (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	77.6% (198/255)	73.2% (194/265)	4.4% (-3.0; 11.9)
≥ 100,000	35.9% (14/39)	51.6% (16/31)	-15.7% (-39.2; 7.7)
fil-linja bażi			
B'ghadd ta' ċelluli CD4+ (x 10 ⁶ /L)			
≥ 100	75.1% (184/245)	72.5% (187/258)	2.6% (-5.1; 10.3)
< 100	57.1% (28/49)	60.5% (23/38)	-3.4% (-24.5; 17.8)
fil-linja bażi			

ODIN			
Riżultati	Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum + OBR N=294	Darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=296	Differenza fit-trattament (95% CI tad-differenza)
Bi grupp ta' HIV-1 gej 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)
Oħrajn ^c	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0; -5.3)
Medja ta' tibdil fl-ghadd 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 gejjin 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-gimgha 48, rispons virologiku ddefinit bhala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fil-plażma, bi darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum intwera li ma kienx inferjuri (bil-margini ta' non-inferjorita ta' 12% ddefiniti minn qabel) meta mqabbel ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum kemm għall-popolazzjonijiet ITT kif ukoll OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni wahda 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 *data* limitata f'pazjenti bi grupp ta' virusis HIV-1 gejjin mill-istess antenat li mhumix B.

Pazjenti pedjatriċi

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

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

DIONE	
Riżultati f'gimgha 48	Darunavir/ritonavir N=12
HIV-1 RNA < 50 kopji/ml ^a	83.3% (10)
CD4+ bidla perċentwali mil-linja bażi ta' riferiment ^b	14
CD4+ bidla medja fl-ghadd ta' ċelluli mil-linja bażi ^b	221
≥ 1.0 log ₁₀ tnaqqis mil-linja bażi 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 ta' Fażi II/III GS-US-216-0128, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża ġew evalwati l-effikaċja, is-sigurtà, u l-farmakokinetika ta' darunavir 800 mg u cobicistat 150 mg (mogħtija bhala pilloli separati) u mill-anqas 2 NRTIs f'7 adolexxenti infettati bl-HIV-1, li kienu diġà ħadu trattament qabel, soppressi b'mod virologiku li jiżnu mill-anqas 40 kg. Il-pazjenti kienu fuq kors antiretrovirali stabbli (għal mill-anqas 3 xhur), li kien jikkonsisti

minn darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir, ikkombinati 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-Approċċ Snapshot tal-FDA	85.7% (6)
Bidla medjana percentwali f'CD4+ mil-linja bażi ^a	-6.1%
Bidla medjana 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 Darunavir Viatris 75 mg, 150 mg, 300 mg jew 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 gie 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 seħhet 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 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 farmakokinetiċi ta' darunavir amministrat flimkien ma' cobicistat jew ritonavir, gie evalwati f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment għal darunavir kien oġġla 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 oġġla tal-glikoproteina α_1 -acid (AAG) fil-pazjenti infettati bl-HIV-1, li twassal għal aktar twaħħil ta' darunavir ma' l-AAG fil-plażma u, għalhekk konċentrazzjonijiet oġġla 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-oġġla 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 żdieget 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 ma' l-ikel. Għalhekk il-pilloli darunavir għandhom jittieħdu ma' cobicistat jew ritonavir u ma' l-ikel. It-tip ta' ikel ma jaffetwax l-esponiment għal darunavir.

Distribuzzjoni

Bejn wiehed 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 kważi 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 oriġinali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metabolizmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

Eliminazzjoni

Wara doża ta' 400/100 mg ^{14}C -darunavir ma' ritonavir, bejn wiehed 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 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 wiehed u ieħor ta' 15-il siegħa meta kien flimkien ma' ritonavir.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' darunavir meta ngħata flimkien ma' ritonavir li ttieħed darbtejn kuljum f'74 pazjent tifel/tifla li kienu diġà ħadu trattament qabel, li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u kienu jiżnu mill-anqas 20 kg, uriet li d-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 it-trattament 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 ittrattati 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 rċewu 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 kopji/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 ttieħed flimkien ma' ritonavir darba kuljum f'10 pazjenti pedjatriċi li diġà kienu ħadu trattament qabel, li kellhom etajiet minn 3 sa < 6 snin u li kienu jiżnu mill-inqas

14-il kg sa < 20 kg, uriet li dożagġi 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 trattament b'ART qabel jew li jkunu ħadu trattament 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 giet 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}) kienet simili għal darunavir u żdiedet b'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, ġimgħa 24 (Riferenza)^a Medja (%CV) GLSM	Adolexxenti fl-Istudju GS-US-216-0128, jum 10 (Test)^b Medja (%CV) GLSM	Proporzjon GLSM (CI ta' 90%) (Test/Referenza)
N	60 ^c	7	
Parametru PK ta' DRV			
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)
Parametru PK ta' COBI			
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' Ġimgħa 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=59 għal AUC_{tau} u C_{tau} .

^d Konċentrazzjoni qabel id-doża (0 siegħat) intużat minflok il-konċentrazzjoni wara 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.

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

Indeboliment renali

Riżultati minn studju ta' bilanċ tal-massa b'¹⁴C-darunavir ma' ritonavir wera li bejn wieħed 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, 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'dozi 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' dawg ta' individwi b'saħħithom. Madankollu, koncentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwahnha mal-proteini kienu bejn wiehed u iehor 55% (Child-Pugh Klassi A) u 100% (Child-Pugh Klassi B) oghla rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iż-żieda m'hijiex maghrufa 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 minħabba 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.sieġha/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'animali 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-ħin parzjali tat-tromboplastin attiv.

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija ta' l-epatoċiti, vakwolazzjoni, zieda fl-enzimi tal- fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir wasslet 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/gurnata u b'livelli ta' esponiment anqas minn (AUC - 0.5 drabi) daww 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 daww 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 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' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieħ għas-sustanza attiva mill-halib 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 oġhla b'konvulżjonijiet f'xi whud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment oġhla milli fil-firien adulti wara dożi komparabbli f' mg/kg bejn l-eťa ta' 5 u 11-il jum. Wara t-23 jum ta' ħajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx ta' l-anqas parti minnha, kienet minhabba l-immaturutà ta' l-enżemi li jimmetabolizzaw il-mediċina fl-annimali żgħażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament ma ġew innutati fil-firien żgħażaġh li nghataw doża ta' 1,000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500mg/kg (doża ripetuta) mill-eťa ta' 23 sa 50 ġurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma' dawk osservati f'firien adulti.

Minhabba inċertezzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-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-eťa ta' 3 snin.

Darunavir ġie evalwat għal potenzjal kanċeroġeniku permezz ta' amministrazzjoni b'tubu mill-ħalq lill-ġrieden u l-firien sa 104 ġimġhat. 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 taċċelloli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx żieda statistikament sinifikanti ta' kwalunkwe neoplażmu beninn jew malinn ieħor fil-ġrieden u l-firien. It-tumuri epatoċellulari u tat-tirojde li ġew osservati fl-annimali gerriema huma kkunsidrati ta' rilevanza limitata għall-bnedmin. L-amministrazzjoni ripetuta ta' darunavir lill-firien ikkawżat induzzjoni ta' l-enzimi epatiċi mikrosomali u żiedet l-eliminazzjonni ta' l-ormon tat-tirojde, li jippredisponi lill-firien, iżda mhux lill-bnedmin, għal neoplażmi tat-tirojde. Fl-oġhla 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' dawk 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-kliwi ġew osservati fil-ġrieden (nefrozi) u l-firien (nefropatija kronika progressiva).

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Silica, colloidal anhydrous
Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Sodium starch glycolate
Hypromellose
Magnesium stearate

Rita ta' barra tal-pillola

Polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide (E171)
Macrogl
Terra

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita

Tliet snin

Żmien kemm idum tajjeb wara li l-flixkun tal-HDPE jinfetaħ għall-ewwel darba: 100 ġurnata.

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita

Tliet snin

Żmien kemm idum tajjeb wara li l-flixkun tal-HDPE jinfetaħ għall-ewwel darba: 90 ġurnata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita

Pakkett bil-folji tal-PVC/PE/PVDC-Al

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Pakkett bil-folji tal-PVC/Al/OPA-Al f'forma kiesha Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Flixkun tal-HDPE

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita

Pakkett bil-folji tal-PVC/PE/PVDC-Al li fih 30 u 60 pillola u 60x1 pillola.

Pakkett bil-folji tal-PVC/Al/OPA-Al f'forma kiesha li fih 30 u 60 pillola u 60x1 pillola.

Flixkun tal-HDPE b'għatu bil-kamini tal-PP li jkun fih 60 u 100 pillola.

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita

Pakkett bil-folji tal-PVC/PE/PVDC-Al li fih 30 pillola u 30x1 pillola.

Pakkett bil-folji tal-PVC/Al/OPA-Al f'forma kiesha li fih 30 pillola u 30x1 pillola.

Flixkun tal-HDPE b'għatu bil-kamini tal-PP li jkun fih 30, 60 u 90 pillola.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal ġestjoni ieħor

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Viatri Limited

Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 Jannar 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Settembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli mill-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Viatrix Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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 konċernat.

B. KONDIZZJONIET JEW RESTRIZZJONIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib.

C KUNDIZZJONIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

D. KONDIZZJONIET JEW RESTRIZZJONIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI 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 ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornamenti 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 minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju)

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (FOLJI U FLIEXKEN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Kaxxa tal-kartun bil-folji
480 pillola miksija b'rita
480 x 1 pillola miksija b'rita

Kaxxa tal-kartun bi flixkun
480 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS

<Fliexken Biss> Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

[Fuq il-kartuna biss:]

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/001
EU/1/16/1140/002
EU/1/16/1140/003
EU/1/16/1140/004
EU/1/16/1140/005

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Darunavir Viartis 75 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 TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

480 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS
Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/005

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (FOLJI U FLIEXKEN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Kartuna bil-folji
240 pillola miksija b'rita
240 x 1 pillola miksija b'rita

Kartuna bi flixkun
60 pillola miksija b'rita
240 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS

<Fliexken Biss> Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

[Fuq il-kartuna biss:]

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/006
EU/1/16/1140/007
EU/1/16/1140/008
EU/1/16/1140/009
EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Darunavir Viartis 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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 TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' darunavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

240 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS

Ġaladarba jinfetħ, uża fi żmien 100 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRUI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/010
EU/1/16/1140/011

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA'

KARTUNA (FOLJI U FLIEXKEN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Kartuna bil-folji

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

120 x 1 pillola miksija b'rita

Kartuna bi flixkun

30 pillola miksija b'rita

120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS

<Fliexken Biss> Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

[Fuq il-kartuna biss:]

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**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**

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/012
EU/1/16/1140/013
EU/1/16/1140/014
EU/1/16/1140/015
EU/1/16/1140/016
EU/1/16/1140/017
EU/1/16/1140/018
EU/1/16/1140/019
EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE
--

Darunavir Viatris 300 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 TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita.

30 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Għadarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/020
EU/1/16/1140/021

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (FOLJI U FLIEXKEN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita.

Kartuna bil-folji

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

60 x 1 pillola miksija b'rita

Kartuna bil-flixkun

60 pillola miksija b'rita

100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS

<Fliexken Biss> Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

[Fuq il-kartuna biss:]

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**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**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/022
EU/1/16/1140/023
EU/1/16/1140/024
EU/1/16/1140/025
EU/1/16/1140/026
EU/1/16/1140/027
EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Darunavir Viartis 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ I L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Għadarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/028
EU/1/16/1140/029

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (FOLJI U FLIEXKEN)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Kartuna bil-folji

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

60 x 1 pillola miksija b'rita

Kartuna bi flixkun

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS

<Fliexken Biss> Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum

[Fuq il-kartuna biss:]

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Viatri Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/030
EU/1/16/1140/031
EU/1/16/1140/032
EU/1/16/1140/033
EU/1/16/1140/034
EU/1/16/1140/035
EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Darunavir Viatris 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 TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Ġaladarba jinfetħ, uża fi żmien 100 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/036
EU/1/16/1140/037
EU/1/16/1140/038

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (FOLJI U FLIEXKEN)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Kartuna bil-folji

30 pillola miksija b'rita

30 x 1 pillola miksija b'rita

Kartuna bi flixkun

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

JIS

<Fliexken Biss> Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 90 jum

[Fuq il-kartuna biss:]

Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

<Pakkett bil-folji tal-PVC/PE/PVDC-Al biss>

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/039
EU/1/16/1140/040
EU/1/16/1140/041
EU/1/16/1140/042
EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Darunavir Viatris 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 TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg ta' darunavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Ġaladarba jinfetħ, uża fi żmien 100 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1140/043
EU/1/16/1140/044
EU/1/16/1140/045

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksija b'rita
darunavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

darunavir

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Darunavir Viatris u għalxiex jintuza

X'inhu Darunavir Viatris?

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

Għalxiex jintuza?

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

Darunavir għandu jittieħed 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 tieħu Darunavir Viatris

Tihux Darunavir Viatris

- jekk inti **allergiku** għal darunavir jew għal xi sustanza 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 bżonn ta' xi testijiet addizzjonali.

Tihux Darunavir Viatris ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Darunavir Viatris

Darunavir mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

Persuni li qed jieħdu darunavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

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

F'pazjenti li jieħdu tahlita ta' darunavir u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu mediċina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT it-trattament

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 tieħu darunavir.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuhin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-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 jiggieled 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 għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. 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 tfitteix it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **I-emofilja**. Darunavir jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletrali**. Xi pazjenti li jiehdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti ta' l-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla, fost l-oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna 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 tiċċaqtaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Anzjani

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

Tfal

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

Medicini oħra u Darunavir Viatris

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

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

F'ħafna mill-każi darunavir jista' jittiehed flimkien ma' medicini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non-nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. Darunavir ma' ritonavir ma' ġiex ittestjat mal-PI's (Impedituri ta' Protease) kollha u m'għandux jintuża ma' PIs ta' HIV oħra. 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 jistgħu jitnaqqsu jekk tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

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

L-effetti ta' medicini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiegħu darunavir u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu:

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenone, timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistgħu jiżiedu.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.

- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Darunavir jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. darunavir jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jżidied. It-tabib tiegħek jevalwa liema dożi ta' mediċini li jbaxxu 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-mediċini jistgħu jżidiedu.
- *Fluticasone, budesonide* (biex tikkontrolla l-ażma). Għandu jintuża biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Kortikosteroidi inkluż betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jitrattaw allergiji, aźma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammtorji tal-ġilda, fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-mediċini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (mediċini biex titratta d-dipendenza fuq opjojdi)
- *Salmeterol* (mediċina biex titratta l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (mediċina kombinata għal trattament tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex titratta l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex titratta disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjaħ pressjoni għolja fil-pulmuni tal-arterji)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex titratta infezzjoni tal-epatite Ċ)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġiġħ).
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dawk ta' darunavir jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (mediċina qawwija u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini biex ittaffi l-uġiġħ li tintuża għal proċeduri kirurġiċi)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta 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 titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġħ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* meta jintuża bħala injezzjoni, *zolpidem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi).

Din **mhijiex** lista kompluta ta' mediċini. Għid lill-persuna li qed tiehu hsieb il-kura ta' saħħtek dwar il-mediċini **kollha** li inti qed tiehu.

Darunavir Viatris ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Viatris.'

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' ritonavir hlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddghu, in-nisa m'għandhomx iredghu jekk qed jirċievu Darunavir Viatris.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Thaddimx magni jew issuqx jekk thossok sturdut wara li tiehu darunavir.

Darunavir Viatris fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija prattikament hielisa mis-sodium.

3. Kif għandek tiehu Darunavir Viatris

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

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

Wara li jinbada t-trattament, id-doża jew il-forma tad-dożaġġ m'għandiex tinbidel u t-trattament m'għandux jitwaqqaf mingħajr ma jordna dan it-tabib.

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

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

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

Piż	Doża wahda ta' darunavir hija	Doża wahda 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 ħadu mediċina antiretrovirali fil-passat (it-tabib tat-tifel jew tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)

It-tabib jaħdem id-doża t-tajba bbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla (ara t-tabella hawn taht). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-ghoti ta' doża darba kuljum jew ta' darbtejn kuljum għat-tifel/tifla tiegħek. Din id-doża m'għandiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta'

600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jiehdu pilloli Darunavir Viatrix u kemm għandhom jiehdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta' qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta' ppreskriva tahlita ta' pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa.

Forom oħrajn ta' din il-medicina jistgħu jkunu aktar adattati għat-tfal; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Għoti ta' doża darbtejn kuljum

Piż	Doża wahda 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 Viatrix 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b'dawn il-pilloli ta' 75 milligramma. Qawwiet oħra ta' Darunavir Viatrix huma disponibbli.

Għoti ta' doża darba kuljum

Piż	Doża wahda ta' darunavir hija	Doża wahda 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 għat-tfal

- It-tifel/tifla għandhom jiehdu darunavir dejjem ma' ritonavir. Darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jiehdu d-doži xierqa ta' darunavir u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk darunavir jiġi ordnat li jingħata darbtejn kuljum it-tifel jew tifla għandhom jiehdu doża wahda filgħodu, u doża wahda 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 mal-ikel. Darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibilgħu il-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew halib.

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

Inti tkun teħtieġ doża differenti ta' darunavir li ma tistax tingħata b'dawn il-pilloli ta' 75 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta' Darunavir Viatrix.

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

Id-doża hija jew:

- 600 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola wahda li fiha 600 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum. JEW
- 800 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola wahda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli Darunavir Viatrix ta' 400 milligramma u 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 flimkien ma' ritonavir. Darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.

- Filghodu, hu 600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Filghaxija, hu 600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Hu darunavir ma' l-ikel. Darunavir ma jistax jahdem tajjeb minghajr ikel. It-tip ta' ikel m'huwiex importanti.
- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli Darunavir Viatris 75 milligramma u 150 milligramma ġew żviluppati għall-użu fit-tfal, iżda f'xi każijiet jistgħu jintużaw ukoll fl-adulti.

Jekk tiegħu Darunavir Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu Darunavir Viatris

Jekk tinduna **fi żmien 6 sigħat**, inti għandek tiegħu l-pilloli immedjatement. Dejjem hudhom ma' ritonavir u ma' l-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbeż id-doża li tkun suppost haadt u hu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. Tihux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tirremetti wara li tiegħu Darunavir Viatris u ritonavir

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

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

Tieqafx tiegħu Darunavir Viatris minghajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Medicini kontra l-HIV jistgħu jgagħluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tieqafx tiegħu darunavir. 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 glukozju fid-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm 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 jkun severi ġew rapportati. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm qabel ma tibda darunavir. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew Ċ kronika, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm 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 (kolor it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieg tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġiġh, wegghat, jew uġiġh u skumdità fuq il-lemin taht il-kustilji.

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. Għalhekk huwa importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar kif għandek titratta s-sintomi tiegħek jew jekk għandux jitwaqqaf darunavir.

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

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

- dijarea.

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

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

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

- uġiġh fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat mgħaġġel,
- sensibbiltà 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-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligh, 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, tgħereq iż-żejjed, ixoqq l-ġharaq bil-lejl, jaqa' x-xaġħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġiġh fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmm.
- pressjoni għolja, fwawar
- ġhajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riġlejn minhabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġh
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' nġhas, depressjoni, ansjetà, ħolm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

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

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

Xi effetti sekondarji huma tipiċi għall-mediċini kontra l-HIV li jaġhmlu parti mill-familja ta' darunavir. Dawn huma:

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla 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 Viatris

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 il-kartuna u fuq il-flixxkun wara l-ittri JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Għall-fliexken: Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Darunavir Viatris

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 75 milligramma ta' darunavir Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate..
- Il-kisja tar-rita fiha polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol u terra.

Kif jidher Darunavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita huma bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'M fuq naħa waħda u DV1 fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita huwa disponibbli f'pakketti bil-folji li fihom 480 pillola u fi fliexken tal-plastik li fihom 480 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13

L-Irlanda

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Viatriis Austris GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L..
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Darunavir Viatris u għalxiex jintuża

X'inhu Darunavir Viatris?

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

Għalxiex jintuża?

Darunavir 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 wżaw medicini antiretrovirali oħra.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Darunavir Viatris

Tihux Darunavir Viatris

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

Tihux Darunavir Viatris ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Darunavir Viatris

Darunavir mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

Persuni li qed jieħdu darunavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

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

F'pazjenti li jieħdu tahlita ta' darunavir u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu mediċina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT it-trattament

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 tieħu darunavir.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuhin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-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 jiggieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji.

- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħu tal-ġisem) jistgħu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehhu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. 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 immedjatement biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **I-emofilja**. Darunavir jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletrali**. Xi pazjenti li jiehdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti ta' l-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla, fost l-oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna 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 kien użat biss f'numru limitat ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar. Jekk inti taġġmel parti minn dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża Darunavir Viatrix.

Tfal

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

Mediċini oħra u Darunavir Viatrix

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

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

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

L-effetti ta' darunavir jistgħu jitnaqqsu jekk tiehu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu:

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

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiehu darunavir u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek 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-mediċini jistgħu jiżiedu.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.

- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. darunavir jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jiżdied. It-tabib tiegħek jevalwa liema dożi ta' mediċini 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-mediċini jistgħu jiždiedu.
- *Fluticasone, budesonide* (biex tikkontrolla l-ażma). Għandu jintuża biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Kortikosteroidi inkluż betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jitrattaw allergiji, ażma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammtorji tal-ġilda, fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-mediċini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (mediċini biex titratta d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (mediċina biex titratta l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (mediċina kombinata għal trattament tal-malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex titratta l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex titratta 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).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll daww ta' darunavir jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (mediċina qawwija u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta 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 titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni, zolpidem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi).

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

Darunavir Viatris ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Viatris.'

Tqala u treddigh

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' ritonavir hlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddghu, in-nisa m'għandhomx iredghu jekk qed jirċievu Darunavir Viatris.

-

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Thaddimx magni jew issuqx jekk thossok sturdut wara li tiehu darunavir.

Darunavir Viatris fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija prattikament hielsa mis-sodium.

3. Kif għandek tiehu Darunavir Viatris

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

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu Darunavir Viatris u ritonavir minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Wara li jinbeda t-trattament, id-doża jew il-forma tad-dożaġġ m'għandiex tinbidel u t-trattament m'għandux jitwaqqaf minghajr ma jordna dan it-tabib.

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 rakkomandata għall-adulti, li hija ta' 800 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

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

Piż	Doża wahda ta' darunavir hija	Doża wahda 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-għoti ta' doża darba kuljum jew ta' darbtejn kuljum għat-tifel/tifla

tieghek. Din id-doża m'għandix tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jiehdu pilloli Darunavir Viatris u kemm għandhom jiehdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta' qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tieghek seta' ppreskriva tahlita ta' pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa.

darunavir suspensjoni orali hi disponibbli wkoll. It-tabib tieghek se jistabbilixxi jekk il-pilloli darunavir jew is-suspensjoni orali humiex adattati għat-tifel/tifla.

Forom oħrajn ta' din il-medicina jistgħu jkunu aktar adattati għat-tfal; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Għoti ta' doża darbtejn kuljum

Piż	Doża wahda 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 tieghek ser jistabilixxi jekk tistax tintuża d-doża ta' Darunavir Viatris 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b'dawn il-pilloli ta' 150 milligramma. Qawwiet oħra ta' Darunavir Viatris huma disponibbli.

Għoti ta' doża darba kuljum

Piż	Doża wahda ta' darunavir hija	Doża wahda 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 għat-tfal

- It-tifel/tifla għandhom jiehdu darunavir dejjem ma' ritonavir. darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jiehdu d-doži xierqa ta' darunavir u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk darunavir jiġi ordnat li jingħata darbtejn kuljum it-tifel jew tifla għandhom jiehdu doża wahda filgħodu, u doża wahda filgħaxija. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek ser jistabilixxi l-iskeda ta' għoti ta' doži xierqa għat-tifel/tifla tieghek.
- It-tifel/tifla għandhom jiehdu darunavir mal-ikel. darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibilgħu il-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.

Doża għall-adulti li qatt ma ħadu medicini antiretrovirali qabel (it-tabib tieghek jara dan)

Inti tkun tehtieg doża differenti ta' darunavir li ma tistax tingħata b'dawn il-pilloli ta' 150 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta' Darunavir Viatris.

Doża għall-adulti li ħadu medicini antiretrovirali qabel (it-tabib tieghek jara dan)

Id-doża hija jew:

- 600 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola wahda li fiha 600 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum. JEW
- 800 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola wahda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli Darunavir Viatris ta' 400 milligramma u 800 milligramma jistgħu jintużaw biss biex tgħaqqad l-iskeda ta' għoti ta' doża ta' 800 milligramma darba kuljum.

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

Istruzzjonijiet għall-adulti.

- Dejjem hu darunavir flimkien ma' ritonavir. darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- Filghodu, hu 600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Filghaxija, hu 600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Hu darunavir mal-ikel. darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel m'huwiex importanti.
- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli Darunavir Viatris 75 milligramma u 150 milligramma ġew żviluppati għall-użu fit-tfal, iżda f'xi każijiet jistgħu jintużaw ukoll fl-adulti.

Jekk tiehu Darunavir Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Darunavir Viatris

Jekk tinduna **fi żmien 6 sigħat**, inti għandek tiehu l-pilloli immedjatament. Dejjem huthom ma' ritonavir u ma' l-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbez id-doża li tkun suppost hađt u hu d-doži li jkun imiss bħas-soltu. Tihux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti wara li tiehu Darunavir Viatris u ritonavir

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

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

Tieqafx tiehu Darunavir Viatris mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Mediċini kontra l-HIV jistgħu jgħgħaluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tieqafx tiehu darunavir. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medičina, 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' haġja mreġġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull medičina oħra, din il-medičina 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. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew Ċ 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 tisar il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, awrina skura (kulur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieg tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigh, wegghat, jew uġigh u skumdità fuq il-lemin taht il-kustilji.

Raxx tal-ġilda (l-aktar meta jintuża flimkien ma' raltegravir), ħakk. Ir-raxx huwa generalment ħafif għal moderat. Raxx tal-ġilda jista' jkun sintomu ta' sitwazzjoni severa rari. Għalhekk huwa importanti

li tkellem lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tieghek ser jaghtik parir dwar kif għandek titratta s-sintomi tieghek jew jekk għandux jitwaqqaf darunavir.

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, gheja, 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 mġhaġġel,
- sensibbiltà 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-imnieher, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal-istonku jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligh, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b' mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefha qawwija fil-ġilda u tessuti oħra (l-aktar ix-xufftejn jew l-għajnejn), ekżema, tgħereq iż-żejjed, ixoqq l-gharaq bil-lejl, jaqa' x-xagħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġiġ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġiġ fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demem.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riġlejn minhabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġ
- 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-wieċ jew glandoli limfatiċi, zieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demem bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- attakk tal-qalb, qalb tħabbat bil-mod, palpitazzjonijiet
- disturbi viżwali
- sirdat, thossok mhux normali
- thossok konfuż jew diżorjentat, bidla fil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demem, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieher inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġiġ fil-ġogi bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demem jew kimika tieghek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demem u/jew l-awrina tieghek. It-tabib tieghek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: zieda f'xi whud miċ-ċelluli bojod tad-demem tieghek
- kristalli ta' darunavir fil-kliewi li jikkawżaw marda tal-kliewi.

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

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

5. Kif tahžen Darunavir Viatris

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 il-kartuna u fuq il-flixxkun wara l-ittri JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Għall-fliexken: Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Darunavir Viatris

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 150 milligramma ta' darunavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, cellulose microcrystalline, crospovidone, sodium starch glycolate, hypromellose, magnesium stearate.. Il-kisja tar-rita fiha polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol u terra.

Kif jidher Darunavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksija b'rita huma bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'M fuq naħa waħda u DV2 fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 150 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folji li fihom 240 pillola u fi fliexken tal-plastik li fihom 60 u 240 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13

L-Irlanda

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L..
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi oħr ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Darunavir Viatris u għalxiex jintuża

X'inhu Darunavir Viatris?

Darunavir Viatris fih is-sustanza attiva darunavir. Darunavir huwa medicina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman ta' l-Immunodeficijenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini imsejha Impedituri ta' Protease. Darunavir 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 jintuża?

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

Darunavir għandu jittieħed 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 tieħu Darunavir Viatris

Tihux Darunavir Viatris

- jekk inti **allergiku** għal darunavir jew għal xi sustanza 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 bżonn ta' xi testijiet addizzjonali.

Tihux Darunavir Viatris ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Darunavir Viatris

Darunavir mhux trattament għall-infezzjoni ta' l-HIV.

Persuni li qed jieħdu darunavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

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

F'pazjenti li jieħdu tahlita ta' darunavir u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu mediċina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT it-trattament

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 l-infezzjoni epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jevalwa kemm hu serju il-mard tal-fwied li għandek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tieħu darunavir.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuhin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-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 jiggieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvjji.

- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħu tal-ġisem) jistgħu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehhu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. 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 it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **I-emofilja**. Darunavir jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletrali**. Xi pazjenti li jiehdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti ta' l-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demem lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla, fost l-oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna 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 kien użat biss f'numru limitat ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar. Jekk inti taġġmel parti minn dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża Darunavir Viatris.

Tfal

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

Mediċini oħra u Darunavir Viatris

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

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

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

L-effetti ta' darunavir jistgħu jitnaqqsu jekk tiehu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu:

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

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiehu darunavir u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demem addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek 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-mediċini jistgħu jiżiedu.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demem) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.

- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Darunavir jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jżidied. It-tabib tiegħek jevalwa liema dożi ta' mediċini 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-mediċini jistgħu jżidiedu.
- *Fluticasone, budesonide* (biex tikkontrolla l-ażma). Għandu jintuża biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jitrattaw allergiji, ażma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammtorji tal-ġilda, fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammtorji oħra. Dawn il-mediċini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (mediċini biex titratta d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (mediċina biex titratta l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (mediċina kombinata għal trattament tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex titratta l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex titratta 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).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dawk ta' darunavir jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (mediċina qawwija u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta 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 titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni, zolpidem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi).

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

Darunavir Viatris ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Viatris.'

Tqala u treddigh

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' ritonavir hlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddghu, in-nisa m'għandhomx iredghu jekk qed jirċievu Darunavir Viatris.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Darunavir Viatris fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija prattikament hielsa mis-sodium.

3. Kif għandek tiehu Darunavir Viatris

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

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

Wara li jinbada t-trattament, id-doża jew il-forma tad-dożaġġ m'għandiex tinbidel u t-trattament m'għandux jitwaqqaf mingħajr ma jordna dan it-tabib.

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

Inti tkun tehtieg doża differenti ta' darunavir li ma tistax tingħata b'dawn il-pilloli ta' 300 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta' Darunavir Viatris.

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

Id-doża hija jew:

- 600 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 600 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum. JEW
- 800 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli Darunavir Viatris ta' 400 milligramma u 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 flimkien ma' ritonavir. darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.

- Filghodu, hu żewġ pilloli ta' 300 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Filghaxija, hu żewġ pilloli ta' 300 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Hu darunavir ma' l-ikel. Darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel m'huwiex importanti.
- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli Darunavir Viatris 75 milligramma u 150 milligramma ġew żviluppati għall-użu fit-tfal, iżda f'xi każijiet jistgħu jintużaw ukoll fl-adulti.

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

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

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

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

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

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

It-tabib jaħdem id-doża t-tajba bbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla (ara t-tabella hawn taht). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-ġhoti 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 flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jiehdu pilloli Darunavir Viatris u kemm għandhom jiehdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta' qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta' ppreskriva tahlita ta' pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa.

Forom oħrajn ta' din il-mediċina jistgħu jkunu aktar adattati għat-tfal; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Ġhoti ta' doża darbtejn kuljum

Piż	Doża wahda 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 Viatris 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b'dawn il-pilloli ta' 300 milligramma. Qawwiet oħra ta' Darunavir Viatris huma disponibbli.

Ġhoti ta' doża darba kuljum

Piż	Doża wahda ta' darunavir hija	Doża wahda 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 għat-tfal

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

Jekk tiehu Darunavir Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Darunavir Viatris

Jekk tinduna **fi żmien 6 sığhat**, inti għandek tiehu l-pilloli immedjatament. Dejjem huđhom ma' ritonavir u ma' l-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sığhat**, aqbeż id-doża li tkun suppost ħadt 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 Viatris u ritonavir

Jekk tirremetti **fi żmien 4 sığhat** minn meta tiehu l-medičina, għandha tittiehed doża oħra ta' Darunavir Viatris u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk inti tirremetti **aktar minn 4 sığhat** wara li tiehu l-medičina, ma jkollokx bżonn tiehu doża oħra ta' Darunavir Viatris u ritonavir qabel il-ħin regolari skedat li jmiss.

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

Tieqafx tiehu Darunavir Viatris mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Mediċini kontra l-HIV jistgħu jgagħluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tieqafx tiehu Darunavir Viatris. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medičina, 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 minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina 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. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew Ċ 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 tisar il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, awrina skura (kulur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġiġħ, wegġħat, jew uġiġħ u skumdità fuq il-lemin taht il-kustilji.

Raxx tal-ġilda (l-aktar meta jintuża flimkien ma' raltegravir), ħakk. Ir-raxx huwa generalment ħafif għal moderat. Raxx tal-ġilda jista' jkun sintomu ta' sitwazzjoni severa rari. Għalhekk huwa importanti

li tkellem lit-tabib tieghek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tieghek ser jaghtik parir dwar kif għandek titratta s-sintomi tieghek jew jekk għandux jitwaqqaf darunavir.

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, uġiġħ jew nefha fl-addome, dispepsja, gass
- uġiġħ ta' ras, gheja, sturdament, nġhas, titrix, tnefnim jew uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

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

- uġiġħ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat mgħaġġel,
- sensibbiltà 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-imnieher, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal-istonku jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligh, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b' mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefha qawwija fil-ġilda u tessuti oħra (l-aktar ix-xufftejn jew l-għajnejn), ekżema, tgħereq iż-żejjed, ixoqq l-għaraq bil-lejl, jaqa' x-xagħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer,
- uġiġħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demem.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riġlejn minhabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' nġhas, depressjoni ansjetà, ħolm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

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

- reazzjoni li tissejjah DRESS [raxx sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, gheja, nefha tal-wieċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demem bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- attakk tal-qalb, qalb tħabbat bil-mod, palpitazzjonijiet
- disturbi viżwali
- sirdat, tħossok mhux normali
- tħossok konfuż jew diżorjentat, bidla fil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demem, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieher inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġiġħ fil-ġogi bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demem jew kimika tieghek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demem u/jew l-awrina tieghek. It-tabib tieghek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demem tieghek
- kristalli ta' darunavir fil-kliewi li jikkawżaw marda tal-kliewi.

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

- uġiġħ, sensittività 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, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahžen Darunavir Viatris

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 il-kartuna u fuq il-flixxkun wara l-ittri JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Għall-fliexken: Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Darunavir Viatris

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 300 milligramma ta' darunavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, cellulose microcrystalline, crospovidone (Tip A), sodium starch glycolate, hypromellose, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol u terra.

Kif jidher Darunavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksija b'rita huma bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqa b'M fuq naħa waħda u DV3 fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 300 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folji li fihom 30, 60 u 120 pillola u fi fliexken tal-plastik li fihom 30 u 120 pillola

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13

L-Irlanda

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel.: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l
Tel: + 39(0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Darunavir Viatris 400 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 sekondarji kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Darunavir Viatris u għalxiex jintuża

X'inhu Darunavir Viatris?

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

Għalxiex jintuża?

Darunavir 400 milligramma jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal (3 snin u aktar, tal-anqas b'piz tal-gisem ta' 40 kilogramma) li huma infettati bl-HIV u

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

Darunavir 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 Viatris

Tihux Darunavir Viatris

- jekk inti **allergiku** għal darunavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla 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'zonn ta' xi testijiet addizzjonali.

Tihux Darunavir Viatris ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Darunavir Viatris.

Darunavir mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

Persuni li qed jieħdu darunavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

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

F'pazjenti li jieħdu tahlita ta' darunavir u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu mediċina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT it-trattament

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 tieħu darunavir.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuhin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-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 mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. 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 immedjatement biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **I-emofilja**. Darunavir jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. Jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletrali**. Xi pazjenti li jiehdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti ta' l-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla, fost l-oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna 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 kien użat biss f'numru limitat ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar. Jekk inti taġġmel parti minn dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża Darunavir Viatris.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Darunavir Viatris

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

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

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

L-effetti ta' darunavir jistgħu jitnaqqsu jekk tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

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

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiegħu darunavir u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. 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-mediċini jistgħu jiżiedu.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.

- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Darunavir jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jżied. It-tabib tiegħek jevalwa liema skeda li tbaxxi l-kolesterol hija l-aħjar fis-sitwazzjoni speċifika tiegħek.
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex titnaqqas il-qawwa tas-sistema immuni tiegħek) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistgħu jiżiedu.
- *Fluticasone, budesonide* (biex tikkontrolla l-ażma). Għandu jintuża biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Kortikosteroidi inkluż betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-medicini jintużaw biex jitrattaw allergiji, ażma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammtorji tal-ġilda, fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammtorji oħra. Dawn il-medicini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (medicina biex titratta d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (medicina biex titratta l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (medicina kombinata għal trattament tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex titratta l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex titratta 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).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' medicini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dawk ta' darunavir jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (medicina qawwija u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta 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 titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* meta jintuża bħala injezzjoni, *zolpidem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi)
- *Metformin* (biex titratta dijabete tat-tip 2).

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

Darunavir Viatris ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Viatris.'

Tqala u treddigh

Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' ritonavir hlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddghu, in-nisa m'għandhomx ireddghu jekk qed jirċievu Darunavir Viatris.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Thaddimx magni jew issuqx jekk thossok sturdut wara li tiehu darunavir.

Darunavir Viatris fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija prattikament hielsa mis-sodium.

3. Kif għandek tiehu Darunavir Viatris

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

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu darunavir u cobicistat jew ritonavir minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Wara li jinbada t-trattament, id-doża jew il-forma tad-dożaġġ m'għandiex tinbidel u t-trattament m'għandux jitwaqqaf minghajr ma jordna dan it-tabib.

Il-pilloli ta' darunavir 400 mg għandhom jintużaw biss biex tgħaqqad l-iskeda ta' għoti tad-doża ta' 800 mg darba kuljum.

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

Id-doża tas-soltu ta' darunavir hija ta' 800 milligramma (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' Darunavir Viatris jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Viatris) darba kuljum. Inti għandek tiehu darunavir kuljum u dejjem tiehdu flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir u mal-ikel. Darunavir ma' jistax jaħdem sewwa minghajr cobicistat jew ritonavir u l-ikel. Inti għandek tiekol ikla jew xi haġa hafifa 30 minuta qabel ma tiehu darunavir u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu darunavir u cobicistat jew ritonavir minghajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Istruzzjonijiet għall-adulti

- Hu żewġ pilloli ta' 400 milligramma darunavir dejjem fl-istess hin, darba kuljum.
- Dejjem hu darunavir flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir.

- Hu darunavir mal-ikel.
- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Hu l-mediċini l-oħra tal-HIV li jintużaw flimkien ma' darunavir u cobicistat jew ritonavir kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.

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

Id-doża hija jew:

- 800 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
JEW
- 600 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 600 milligramma ta' darunavir) 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 tal-anqas 40 kilogramma li ma hadux mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tal-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)

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

Doża għal tfal ta' 3 snin jew 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 (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta' cobicistat darba kuljum.
JEW
- 600 milligramma darunavir (2 tablets pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 600 milligram ta' darunavir) 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 (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) fl-istess ħin, darba kuljum, kuljum
- Dejjem hu darunavir flimkien ma' 100 mg ritonavir jew 150 milligramma ta' cobicistat.
- Hu darunavir mal-ikel
- Ibla' l-pilloli ma' xi xarba bħal ilma jew ħalib
- Hu l-mediċini oħra ta' HIV li jintużaw ma' darunavir u ritonavir jew cobicistat kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Darunavir Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Darunavir Viatris

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

Jekk tirremetti wara li tiehu Darunavir Viatris u cobicistat jew ritonavir

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

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

Tieqafx tiehu Darunavir Viatris mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Mediċini kontra l-HIV jistgħu jgagħluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tieqafx tiehu Darunavir Viatris. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, 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-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina 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. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew Ċ 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 (kulur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieg tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigh, wegghat, jew uġigh u skumdità fuq il-lemin taht il-kustilji.

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. Għalhekk huwa importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar kif għandek titratta s-sintomi tiegħek jew jekk għandux jitwaqqaf darunavir.

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, uġigh jew nefha fl-addome, dispepsja, gass
- uġigh ta' ras, gheja, sturdament, ngħas, titrix, tnefnim 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
- sensibbiltà 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-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligh, ħalq 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-ġhajnejn), ekżema, tghereq iż-żejjed, ixoqq l-ġharaq bil-lejl, jaqa' x-xagħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġigh fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġigh fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f' test tad-demmm.
- pressjoni għolja, fwawar
- ġhajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riglejn minħabba 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, ħolm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

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

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

Xi effetti sekondarji huma tipiċi għall-mediċini kontra l-HIV li jagħmlu parti mill-familja ta' darunavir. 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, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Darunavir Viatris

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-flixkun wara l-ittri JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Għall-fliexken: Għadarba jinfetħ, uża fi żmien 100 jum.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Darunavir Viatris

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 400 milligramma ta' darunavir.
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, cellulose microcrystalline, crospovidone, sodium starch glycolate, hypromellose, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha fiha polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol u terra.

Kif jidher Darunavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksija b'rita huma bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'M fuq naħa waħda u DV4 fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 400 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folji li fihom 30 u 60 pillola u fi fliexken tal-HDPE li fihom 60 u 100 pillola..

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. D. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. D. Hoehe
Hessen, 61352
Il-Ġermanja

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

België/Belgique/Belgien
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 100 002

España
Viatriis Pharmaceuticals, S.L..
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatriis Italia S.r.l
Tel: + 39 (0)2 612 46921

Lietuva
Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatriis Helathcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige
Viatis AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Darunavir Viatris u għalxiex jintuża

X'inhu Darunavir Viatris?

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

Għalxiex jintuża?

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

Darunavir għandu jittieħed 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 tieħu Darunavir Viatris

Tihux Darunavir Viatris

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

Tihux Darunavir Viatris ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Darunavir Viatris

Darunavir mhux trattament għall-infezzjoni ta' l-HIV.

Persuni li qed jieħdu darunavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

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

F'pazjenti li jieħdu tahlita ta' darunavir u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu mediċina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT it-trattament

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 tieħu darunavir.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuhin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-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 ovsji.

- 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 mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. 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 it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **l-emofilja**. Darunavir jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletrali**. Xi pazjenti li jiehdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti ta' l-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġġla, fost l-oħrajn, jistgħu jkun xi wħud mill-ħafna 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 kien użat biss f'numru limitat ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar. Jekk inti taġġmel parti minn dan il-grupp ta' età, jekk jogħġbok iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk tistax tuża Darunavir Viatrix.

Tfal

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

Mediċini oħra u Darunavir Viatrix

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

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

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

L-effetti ta' darunavir jistgħu jitnaqqsu jekk tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

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

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiegħu darunavir u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. 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-mediċini jistgħu jiżiedu.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.

- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Darunavir jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jżidied. It-tabib tiegħek jevalwa liema dożi ta' mediċini li jbaxxu 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-mediċini jistgħu jżidiedu.
- *Fluticasone, budesonide* (biex tikkontrolla l-ażma). Għandu jintuża biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Kortikosteroidi inkluż betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jitrattaw allergiji, ażma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammtorji tal-ġilda, fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-mediċini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (mediċini biex titratta d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (mediċina biex titratta l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (mediċina kombinata għal trattament tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex titratta l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex titratta disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjaħ pressjoni għolja fil-pulmuni tal-arterji)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex titratta infezzjoni tal-epatite C)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġiġħ).
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dawk ta' darunavir jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (mediċina qawwiya u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġħ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta 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 titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġħ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam* meta jintuża bħala injezzjoni, *zolpidem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi).

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

Darunavir Viatris ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Viatris.'

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' ritonavir hlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddghu, in-nisa m'għandhomx iredghu jekk qed jirċievu Darunavir Viatris.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Darunavir Viatris fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija prattikament hielsa mis-sodium.

3. Kif għandek tiehu Darunavir Viatris

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

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

Wara li jinbada t-trattament, id-doża jew il-forma tad-dożaġġ m'għandiex tinbidel u t-trattament m'għandux jitwaqqaf mingħajr ma jordna dan it-tabib.

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

Inti tkun tehtieg doża differenti ta' darunavir li ma tistax tingħata b'dawn il-pilloli ta' 600 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta' Darunavir Viatris.

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

Id-doża hija jew:

- 600 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 600 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum. JEW
- 800 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli Darunavir Viatris 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 flimkien ma' ritonavir. Darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.

- Filghodu, hu pillola waħda ta' 600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Filghaxija, hu pillola waħda ta' 600 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Hu darunavir ma' l-ikel. Darunavir ma jistax jahdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel m'huwiex importanti.
- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli Darunavir Viatrix 75 milligramma u 150 milligramma ġew żviluppati għall-użu fit-tfal, iżda f'xi każijiet jistgħu jintużaw ukoll fl-adulti.

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

It-tabib se jahdem 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 flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

It-tabib se jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jiehdu pilloli Darunavir Viatrix u kemm għandhom jiehdu 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 hađu mediċina antiretrovirali fil-passat (it-tabib tat-tifel jew tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)

It-tabib jahdem id-doża t-tajba bbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla (ara t-tabella hawn taħt). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-ġhoti 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 flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jiehdu pilloli Darunavir Viatrix u kemm għandhom jiehdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta' qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta' ppreskriva tahlita ta' pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa.

Forom oħrajn ta' din il-mediċina jistgħu jkunu aktar adattati għat-tfal; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Ġhoti 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 Viatrix 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b'dawn il-pilloli ta' 600 milligramma. Qawwiet oħra ta' Darunavir Viatrix huma disponibbli.

Ġhoti ta' doża darba kuljum

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

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

Istruzzjonijiet ghat-tfal

- It-tifel/tifla għandhom jieħdu darunavir dejjem ma' ritonavir. Darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu d-dożi xierqa ta' darunavir u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk darunavir jiġi ordnat li jingħata darbtejn kuljum it-tifel jew tifla għandhom jieħdu doża waħda filgħodu, u doża waħda filgħaxija. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi l-iskeda ta' għoti ta' doži xierqa għat-tifel/tifla tiegħek.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu darunavir mal-ikel. Darunavir ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibilgħu il-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli Darunavir Viatris 75 milligramma u 150 milligramma ġew żviluppati għall-użu fit-tfal li jiżnu anqas minn 40 kilogramma, iżda jistgħu jintużaw ukoll f'xi każijiet.

Jekk tieħu Darunavir Viatris aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Darunavir Viatris

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

Jekk tirremetti wara li tieħu Darunavir Viatris u ritonavir

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

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

Tieqafx tieħu Darunavir Viatris mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Mediċini kontra l-HIV jistgħu jgagħluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tieqafx tieħu Darunavir Viatris. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, 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-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina 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-demmm qabel ma tibda darunavir. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew Ċ kronika, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm aktar ta' spiss għax tinsab f'riskju akbar li jkollok problemi tal-fwied. Kellem lit-tabib tiegħekdwar is-sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied. Dawn jistgħu jinkludu li tisfar il-gilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, awrina skura (kulur it-te), ippurgar pallidu (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġiġħ, wegħat, jew uġiġħ u skumdità fuq il-lemin taht il-kustilji.

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. Għalhekk huwa importanti li tkellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar kif għandek titratta s-sintomi tiegħek jew jekk għandux jitwaqqaf darunavir.

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, gheja, 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 tġhaġġel
- sensibbiltà fil-ġilda mnaqqsa jew mhux normali, tingiż fil-partijiet tal-ġisem minħabba li jorqdu, disturb fl-attenzjoni, telf tal-memorja, problemi bil-bilanċ
- diffikultà biex tiehu n-nifs, soġħla, tifġir tal-immieher, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal-istonku, jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tġhaddi l-awrina, tġhaddi 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, tġhereq iż-żejjed, ixoqq l-ġharaq bil-lejl, jaqa' x-xaġħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġiġ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dġħjufija fil-muskoli, uġiġ fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demem.
- pressjoni għolja, fwawar
- ġhajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' nġhas, depressjoni, ansjetà, ħolm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

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

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

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

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

5. Kif taħžen Darunavir Viatris

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-flixxkun wara l-ittri JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

Għall-fliexken: Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 100 jum.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Darunavir Viatris

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 600 milligramma ta' darunavir bħala ethanolate.
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, cellulose microcrystalline, crospovidone, sodium starch glycolate, hypromellose, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol u terra.

Kif jidher Darunavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksija b'rita huma bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'M fuq naħa waħda u DV5 fuq in-naħa l-oħra..

Darunavir Viatris 600 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folji li fihom 30 u 60 pillola u fi fliexken tal-plastik li fihom 30, 60 u 90 pillola..

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft

H-2900 Komárom, Mylan utca 1
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Viatriis Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatriis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

Österreich

Viatriis Austria GmbH
Tel: +43 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l
Tel: + 39(0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Darunavir Viatris u għalxiex jintuża

X'inhu Darunavir Viatris?

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

Għalxiex jintuża?

Darunavir jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal (3 snin u aktar, tal-anqas b'piż tal-gisem ta' 40 kilogramma) li huma infettati bl-HIV u

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Darunavir Viatris

Tihux Darunavir Viatris

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

Tihux Darunavir Viatris ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin

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

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Darunavir Viatris

Darunavir mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

Persuni li qed jieħdu darunavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni bl-HIV. Inti għandek iżżomm kuntatt regolari mat-tabib tiegħek.

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

F'pazjenti li jieħdu tahlita ta' darunavir u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jseħħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu mediċina waħda jew l-oħra b'mod separat.

Għid lit-tabib dwar is-sitwazzjoni tiegħek QABEL u WAQT it-trattament

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 tieħu darunavir.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata ta' l-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 ovvj.
- 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 tieħu

medicini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament. 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 immedjatement biex tfittex it-trattament meħtieġ.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **l-emofilja**. Darunavir jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletrali**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti ta' l-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demem lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum ta' l-alkohol, 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 tiċċaqtaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Anzjani

Darunavir 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 Viatris.

Tfal u adolexxenti

Pilloli Darunavir Viatris ta' 800 mg mhux qegħdin għall-użu fit-tfal li għandhom anqas minn 3 snin jew li jiżnu jiżnu inqas minn 40 kilogramma.

Medicini oħra u Darunavir Viatris

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

Hemm xi medicini li **m'għandekx tiehu ma'** darunavir. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu **'Tihux Darunavir Viatris ma' kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin:'**

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

L-effetti ta' darunavir jistgħu jitnaqqsu jekk tiehu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu:

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

L-effetti ta' medicini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tiehu darunavir u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demem addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek 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 jistgħu jiżiedu.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demem) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'baži ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. darunavir jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.

- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jiżded. It-tabib tiegħek jevalwa liema skeda li tbaxxi l-kolesterol hija l-aħjar fis-sitwazzjoni speċifika tiegħek.
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex titnaqqas il-qawwa tas-sistema immuni tiegħek) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistgħu jiżdedu.
- *Fluticasone, budesonide* (biex tikkontrolla l-ażma). Għandu jintuża biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-medicini jintużaw biex jitrattaw allergiji, ażma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, fl-ġhajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-medicini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (medicini biex titratta d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (medicina biex titratta l-ażma)
- *Artemether/lumefantrine* (medicina kombinata għal trattament tal-malaria)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex titratta l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex titratta disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjaħ pressjoni għolja fil-pulmuni tal-arterji)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex titratta infezzjoni tal-epatite Ċ)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġiġħ).
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' medicini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dawk ta' darunavir jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (medicina qawwiya u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġħ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta 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 titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġħ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni, zolpidem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi)
- *Metformin* (biex titratta dijabete tat-tip 2).

Din **mhijiex** lista kompluta ta' medicini. Għid lill-persuna li qed tieħu ħsieb il-kura ta' saħħtek dwar il-medicini **kollha** li inti qed tieħu.

Darunavir Viatris ma' ikel u xorb

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Viatris.'

Tqala u treddigh

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' ritonavir hlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu darunavir flimkien ma' cobicistat.

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddghu, in-nisa m'għandhomx iredghu jekk qed jirċievu Darunavir Viatris.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Thaddimx magni jew issuqx jekk thossok sturdut wara li tiehu darunavir.

Darunavir Viatris fih sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hija prattikament hielsa mis-sodium.

3. Kif għandek tiehu Darunavir Viatris

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

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu darunavir u cobicistat jew ritonavir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Wara li jinbada t-trattament, id-doża jew il-forma tad-dożagġ m'għandiex tinbidel u t-trattament m'għandux jitwaqqaf mingħajr ma jordna dan it-tabib.

Il-pilloli ta' Darunavir Viatris 800 mg għandhom jintużaw biss darba kuljum.

Doża għal adulti li qatt ma ħadu trattament b'medicini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jiddetermina dan)

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

Inti għandek tiehu darunavir kuljum u dejjem tiehdu flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir u mal-ikel. Darunavir ma' jistax jaħdem sewwa mingħajr cobicistat jew ritonavir u l-ikel. Inti għandek tiekol ikla jew xi ħaġa hafifa 30 minuta qabel ma tiehu darunavir u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.

Anke jekk thossok aħjar, tieqafx tiehu darunavir u cobicistat jew ritonavir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Istruzzjonijiet għall-adulti

- Hu pillola waħda ta' 800 milligramma dejjem fl-istess ħin, darba kuljum.
- Dejjem hu darunavir flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir.
- Hu darunavir mal-ikel.
- Ibla' l-pillola ma' xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Hu l-medicini l-oħra tal-HIV li jintużaw flimkien ma' darunavir u cobicistat jew ritonavir kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.

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

Id-doża hija jew:

- 800 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
JEW
- 600 milligramma darunavir (2 pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 600 milligramma ta' darunavir) 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 tal-anqas 40 kilogramma li ma hadux mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tal-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)

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

Doża għal tfal ta' 3 snin jew 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 (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' darunavir) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta' cobicistat darba kuljum.
JEW
- 600 milligramma darunavir (2 tablets pilloli li fihom 300 milligramma ta' darunavir jew pillola waħda li fiha 600 milligramma ta' darunavir) 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 (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' Darunavir Viatrix jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' Darunavir Viatrix) fl-istess hin, darba kuljum, kuljum
- Dejjem hu darunavir flimkien ma' 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta' cobicistat.
- Hu darunavir mal-ikel
- Ibla' l-pilloli ma' xi xarba bħal ilma jew ħalib
- Hu l-mediċini oħra ta' HIV li jintużaw ma' darunavir u ritonavir jew cobicistat kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Jekk tiehu Darunavir Viatrix aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Darunavir Viatrix

Jekk tinduna **fi żmien 12-il siegħa**, inti għandek tiehu l-pilloli immedjatament. Dejjem ħudhom ma' cobicistat jew ritonavir u mal-ikel. Jekk tinduna **wara 12-il siegħa**, aqbez id-doża li tkun suppost ħadt 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 Viatrix u cobicistat jew ritonavir

Jekk tirremetti **fi żmien 4 sigħat** minn meta tiehu l-mediċina, għandha tittiehed doża oħra ta' Darunavir Viatrix u cobicistat jew ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk inti tirremetti **aktar**

minn 4 sghat wara li tiehu l-medicina, ma jkollokx bzonn tiehu doza ohra ta' Darunavir Viatris u cobicistat jew ritonavir qabel il-hin regolari skadat li jmiss.

Ikkuntattja lit-tabib tieghek **jekk m'intix cert/a** dwar x'ghandek taghmel jekk taqbez doza jew tirremetti.

Tieqafx tiehu Darunavir Viatris minghajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek

Medicini kontra l-HIV jistghu jgaghluk thossok ahjar. Anke meta thossok ahjar, tieqafx tiehu Darunavir Viatris. Kellem lit-tabib tieghek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piz u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-sahha u l-istil ta' hajja mregga' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jittestja ghal dawn il-bidliet.

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ghid lit-tabib tieghek jekk tizviluppa xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li gejjin

Problemi tal-fwied li xi kultant jistghu jkunu severi gew rapportati. It-tabib tieghek ser jaghmel testijiet tad-demmm qabel ma tibda darunavir. Jekk ikollok infezzjoni ta' epatite B jew C kronika, it-tabib tieghek ser jaghmel testijiet tad-demmm aktar ta' spiss ghax tinsab f'riskju akbar li jkollok problemi tal-fwied. Kellem lit-tabib tieghek dwar is-sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied. Dawn jistghu jinkludu li tisfar il-gilda tieghek jew l-abjad t'ghajnejk, awrina skura (kulur it-te), ippurgar pallidu (caqliq tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew ugigh, wegghat, jew ugigh u skumdità fuq il-lemin taht il-kustilji.

Raxx tal-gilda (l-aktar meta jintuza flimkien ma' raltegravir), hakk. Ir-raxx huwa generalment hafif ghal moderat. Raxx tal-gilda jista' jkun sintomu ta' sitwazzjoni severa rari. Ghalhekk huwa importanti li tkellem lit-tabib tieghek jekk tizviluppa raxx. It-tabib tieghek ser jaghtik parir dwar kif ghandek titratta s-sintomi tieghek jew jekk ghandux jitwaqqaf darunavir.

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

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

- dijarea.

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

- rimettar, dardir, ugigh jew nefha fl-addome, dispepsja, gass
- ugigh ta' ras, gheja, sturdament, ngħas, titrix, tnefnim jew ugigh fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' sahha, diffikultà biex torqod

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

- ugigh fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb thabbat mgħagħel
- sensibbiltà fil-gilda mnaqqsa jew mhux normali, tingiz fil-partijiet tal-gisem 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-kliwi, għebel fil-kliwi, 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, tgħereq iż-żejjed, ixoqq l-ġharaq bil-lejl, jaqa' x-xagħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġiġħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmm.
- pressjoni għolja, fwawar
- ġhajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riglejn minhabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' nġhas, depressjoni, ansjetà, ħolm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

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

- reazzjoni li tissejjah DRESS [rass sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, għeja, nefha tal-wieċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demmm bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- attakk tal-qalb, qalb tħabbat bil-mod, palpitazzjonijiet
- disturbi vżwali
- sirdat, tħossok mhux normali
- tħossok konfuż jew diżorjentat, bidla fil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demmm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieher inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġiġħ fil-ġogi bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demmm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demmm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek
- kristalli ta' darunavir fil-kliewi li jikkawżaw marda tal-kliewi.

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar Sors dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Darunavir Viatris

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-flixxun wara l-ittri JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Għall-folji bil-plastik fuq naħa waħda u aluminju fuq in-naħa l-oħra: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għall-folji bl-aluminju fuq iż-żewġ naħat: Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Għall-fliexken: Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 90 jum. Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Darunavir Viatris

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 800 milligramma ta' darunavir bħala ethanolate.
- Is-sustanzi l-oħra huma colloidal anhydrous silica, cellulose microcrystalline, crospovidone, sodium starch glycolate, hypromellose, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha polyvinyl alcohol parzjalment idrolizzat, titanium dioxide (E171), macrogol u terra.

Kif jidher Darunavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksija b'rita huma bojod għal offwajt, b'forma ovali, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa b'M fuq naħa waħda u DV8 fuq in-naħa l-oħra.

Darunavir Viatris 800 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli f'pakketti b'folji li fihom 30 pillola u fi flieken tal-plastik li fihom 30, 60 u 90 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart,
Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Viatris Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
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

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 210 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l

Tel: + 39(0)2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: + 357 22863100

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatrix SIA
Tel: +371 676 055 80

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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