ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 100 mg/ml suspensjoni orali

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 100 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf: sodium methyl parahydroxybenzoate (E219) 3.43 mg/ml.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali.

Suspensjoni ta' kulur ofwajt opak.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

PREZISTA, 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-immunodefiċjenza (HIV-1) f'pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 3 snin u li jkollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 15 kg (ara sezzjoni 4.2).

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn fornitur tal-kura tas-saħħa li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV. Wara li tkun inbdiet terapija bi PREZISTA, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex ma jbiddlux id-doża, il-forma ta' doża jew iwaqqfu t-terapija mingħajr ma jiddiskutu dan mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom.

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

Pożoloġija
PREZISTA għandu dejjem jingħata mill-ħalq flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir li jservi ta' intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra. Is-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott ta' cobicistat jew ritonavir skont il-każ, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament bi PREZISTA. 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 trattament b'ART qabel
Il-kors tad-doża rakkomandata hu ta' 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew ritonavir 100 mg darba kuljum mal-ikel.

Pazjenti adulti li diġa ħadu 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.

Skeda ta' trattament b'doża ta' 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew ritonavir 100 mg darba kuljum meħuda mal-ikel użata f'pazjenti b'esponiment minn qabel għalprodotti mediċinali antiretrovirali iżda mingħajr reżistenza għal darunavir assoċjata ma' mutazzjonijiet (DRV-RAMs)* u li għandhom < 100,000 kopja/ml ta' HIV-1 RNA fil-plażma u għadd ta' ċelluli CD4+ ≥ 100 ċelluli x 10^6/L.
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Jekk ittestjar għall-ġenotip tal-HIV-1 ma jkunx disponibbli, il-kors tad-doża rakkomandata jkun PREZISTA 600 mg darbtejn kuljum li jittieħed ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum mal-ikel.

Pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu trattament b'ART qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena u li jiżnu mill-anqas 15-il kg)
Id-doża ta' PREZISTA li jittieħed ma' ritonavir jew cobicistat abbażi tal-piż u mal-ikel f'pazjenti pedjatriċi hija pprovduta fit-tabella taħt. Id-doża ta' cobicistat li għandha tintuża ma' PREZISTA fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadha ma ġietx determinata s'issa.

Doża rrakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi (minn 3 snin sa 17-il sena) li qatt ma ħadu trattament qabel bi PREZISTA u ritonavir[a] jew cobicistat[b]	
Piż tal-ġisem (kg)	**Doża (darba kuljum mal-ikel)**
≥ 15 kg sa < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1.2 ml) ritonavir darba kuljum
≥ 30 kg sa < 40 kg	675 mg (6.8 ml)[c] PREZISTA/100 mg (1.2 ml) ritonavir darba kuljum
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1.2 ml) ritonavir darba kuljum jew 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (pillola) cobicistat[b] darba kuljum

[a] soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 mg/ml

[b] adolexxenti ta' 12-il sena u aktar

[c] miżjuda sal-eqreb numru sħiħ għall-konvenjenza tal-għoti tad-doża tas-suspensjoni

Pazjenti pedjatriċi li diġà ħadu trattament b'ART qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena u li jiżnu mill-anqas 15-il kg)
Is-soltu jkun irrakkomandat PREZISTA darbtejn kuljum li jittieħed ma' ritonavir u mal-ikel.

Skeda ta' trattament b'doża darba kuljum ta' PREZISTA li jittieħed ma' ritonavir jew cobicistat u mal-ikel tista' tintuża f'pazjenti li diġà kellhom esponiment għal prodotti mediċinali antiretrovirali iżda li m'għandhomx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs)* u li fil-plażma għandhom < 100,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 (HIV-1 RNA) u għadd ta' ≥ 100 ċellula x 10^6/L ta' ċelluli CD4+.
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Id-doża ta' PREZISTA li jittieħed flimkien ma' ritonavir jew cobicistat ibbażata fuq il-piż f'pazjenti pedjatriċi hi pprovduta fit-tabella hawn taħt. Id-doża rakkomandata ta' PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandhiex taqbeż id-doża rakkomandata fl-adulti (600/100 mg darbtejn kuljum jew 800/100 mg darba kuljum). Id-doża ta' PREZISTA flimken ma' cobicistat f'pazjenti adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-anqas 40 kg hija ta' 800/150 mg darba kuljum mal-ikel. Id-doża ta' cobicistat li għandha tintuża ma' PREZISTA fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadha ma ġietx determinata s'issa.

Doża rakkomandata għal pazjenti pedjatriċi (minn 3 snin sa 17-il sena) li diġà ħadu trattament bi PREZISTA u ritonavir[a] jew cobicistat[b]		
Piż tal-ġisem (kg)	**Doża (darba kuljum mal-ikel)**	**Doża (darbtejn kuljum mal-ikel)**
≥ 15 kg sa < 30 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1.2 ml) ritonavir darba kuljum	380 mg (3.8 ml) PREZISTA/50 mg (0.6 ml) ritonavir darbtejn kuljum
≥ 30 kg sa < 40 kg	675 mg (6.8 ml)[c] PREZISTA/100 mg (1.2 ml) ritonavir darba kuljum	460 mg (4.6 ml) PREZISTA/60 mg (0.8 ml) ritonavir darbtejn kuljum
≥ 40 kg	800 mg (8 ml) PREZISTA/100 mg (1.2 ml) ritonavir darba kuljum jew 800 mg (8 ml) PREZISTA/150 mg (pillola) cobicistat[b] darba kuljum	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1.2 ml) ritonavir darbtejn kuljum

[a] soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 mg/ml

[b] adolexxenti ta' 12-il sena u aktar

[c] miżjuda sal-eqreb numru sħiħ għall-konvenjenza tal-għoti tad-doża tas-suspensjoni

Għal pazjenti pedjatriċi li diġà ħadu trattament b'ART qabel huwa rrakkomandat ittestjar ġenotipiku għall-HIV. Madankollu, meta ttestjar ġenotipiku għall-HIV ma jkunx fattibbli, l-iskeda tal-għoti ta' doża ta' PREZISTA (li jittieħed flimkien ma' ritonavir jew cobicistat) darba kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma jkunu ħadu impeditur ta' protease tal-HIV qabel u l-iskeda tal-għoti ta' doża ta' PREZISTA li jittieħed ma' ritonavir darbtejn kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti li jkunu diġà ħadu impeditur tal-protease tal-HIV.

PREZISTA suspensjoni orali tista' tintuża f'pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pilloli PREZISTA. PREZISTA hu disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg u 800 mg.

Parir dwar dożi li jinqabżu
Din il-gwida li ġejja hi bbażata fuq il-half-life ta' darunavir fil-preżenza ta' cobicistat jew ritonavir u l-intervall rakkomandat tad-dożaġġ ta' madwar 12-il siegħa (kors ta' darbtejn kuljum) jew madwar 24 siegħa (kors ta' darba kuljum)

- Jekk qed tuża l-kors ta' darbtejn kuljum: f'każ li tinqabeż doża ta' PREZISTA u/jew ritonavir fi żmien 6 sigħat mill-ħin li s-soltu tittieħed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' PREZISTA u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi nnutat wara li jgħaddu iktar minn 6 sigħat mill-ħin li s-soltu tittieħed, id-doża maqbuża m'għandhiex tittieħed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.
- Jekk qed tuża l-kors ta' darba kuljum: f'każ li tinqabeż doża ta' PREZISTA u/jew cobicistat jew ritonavir fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li s-soltu tittieħed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' PREZISTA 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.

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

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>

Persuni akbar fl-età
Informazzjoni limitata hija disponibbli f'din il-popolazzjoni. u għalhekk. PREZISTA 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, PREZISTA 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 ogħla għal darunavir u jġagħal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jiħżien. Għalhekk, PREZISTA m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi Ċ) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika
PREZISTA m'għandux jintuża fi tfal
- li jkollhom anqas minn 3 snin, minħabba tħassib dwar is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3), jew,
- li jkollhom piż tal-ġisem anqas minn 15-il kg, peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma ġietx stabbilita b'għadd suffiċjenti ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata
Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu PREZISTA ma' cobicistat jew 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).

PREZISTA suspensjoni tingħata mill-ħalq. Ċekċek il-flixkun bis-saħħa qabel ma tuża kull doża. Il-pipetta fornuta għad-dożaġġ orali m'għandhiex tintuża ma' kwalunkwe prodott mediċinal ieħor.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Trattament fl-istess waqt bi kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali li ġejjin minħabba 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).
- Indutturi qawwija ta' CYP3A bħal rifampicin u l-preparazzjonijiet magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*). L-għoti tagħhom flimkien huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir u cobicistat fil-plażma, li jista' jwassal għal telf ta' effett terapewtiku u żvilupp possibbli ta' reżistenza (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tapplika għal darunavir intensifikat b'cobicistat, mhux meta jkun intensifikat b'ritonavir:
- Darunavir intensifikat b'cobicistat huwa aktar sensittiv għal induzzjoni b'CYP3A minn darunavir intensifikat b'ritonavir. L-użu flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikat, minħabba 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 ħafna 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 bħal dawn li l-konċentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' ġrajjiet 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
- 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, 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.

PREZISTA 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 PREZISTA.

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

Darunavir jintrabat b'mod predominanti mal-α_1-glikoproteina aċida. Dan l-irbit mal-proteini jiddependi mill-konċentrazzjoni u jindika s-saturazzjoni tal-irbit. Għalhekk spostament ta' proteini ta'

prodotti mediċinali li jintrabtu b'mod qawwi mal-α_1-glikoproteina aċida, ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li diġà ħadu trattament b'ART qabel– għoti ta' doża darba kuljum
PREZISTA 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 ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 x 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 mhumiex B (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika
PREZISTA mhuwiex rrakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi li għandhom anqas minn 3 snin jew li l-piż tal-ġisem taghhom huwa anqas minn 15 kg (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

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

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

Anzjani
Minħabba li teżisti informazzjoni limitata dwar l-użu ta' PREZISTA f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, għandu jkun hemm attenzjoni meta PREZISTA jiġi ammministrat lill-pazjenti akbar fl-età, li tirrifletti il-frekwenza ogħla 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 imseħbin ma' deni u/jew livelli ta' transaminases li jogħlew, kienu rrappurtati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symtoms) u s-Sindrome ta' Sevens-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' bżieżaq b'materja mifruxa. PREZISTA għandu jitwaqqaf immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġigħ fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selħiet fil-ħalq, konġunktivite, 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 PREZISTA/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' pazjenti li jkunu qed jirċievu PREZISTA/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr PREZISTA (ara sezzjoni 4.8).

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

Tossiċità fil-fwied
Epatite ikkaġunata minn mediċina (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) kienet irrappurtata bi PREZISTA. 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 PREZISTA/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 PREZISTA 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, ċirrożi, jew f'pazjenti li diġà kellhom livelli għoljin ta' transaminases qabel ma nbeda t-trattament, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' trattament bi PREZISTA użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir.

Jekk ikun hemm evidenza ta' disfunzjoni tal-fwied ġdida jew li tmur għall-agħar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għeja, anoressija, tqalligħ, suffejra, awrina skura, sensittività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw PREZISTA 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' PREZISTA ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard serju tal-fwied u għalhekk PREZISTA huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Minħabba żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħal mal-proteini fil-plażma, PREZISTA 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. Minħabba li darunavir u ritonavir jeħlu ħafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitneħħew b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demm jew id-dijalisi tal-peritonew. Għalhekk m'hemm bżonn 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 minħabba inibizzjoni ta' sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli. Dan għandu jitqies 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-kliewi 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 emartrożi f'pazjenti bl-emofilja tat-tip A u B trattati bl-Impedituri ta' Protease. F'xi whud mill-pazjenti żdiedet l-għotja tal-fattur VIII. F'aktar minn nofs il-każi rrappurtati, trattament bl-Impedituri ta' Protease tkompla jew reġa' ġie mogħti jekk it-trattament twaqqaf. Kienet suġġerita relazzjoni kawżali, għalkemm il-mod ta' kif jaħdem għadu ma ġiex spjegat. Il-pazjenti morda bl-emofilja għandhom, għalhekk, ikunu jafu bil-possibbiltà ta' żieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metaboliċi
Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett 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 glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekroży
Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosterojd, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), każijiet ta' osteonekroży 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 uġigħijat 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' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jurux sintomi jew opportunistiċi li jkun għad fadal li tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji jew sintomi li jaggravaw. Reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati li jiġru b'mod tipiku fl-ewwel ftit gimgħat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati jew fokali u pnewmonja ikkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammtorji 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 PREZISTA amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

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

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

Intensifikatur farmakokinetiku u mediċini oħra użati flimkien miegħu
Darunavir jkollu profili differenti ta' interazzjoni skont jekk is-sustanza hijiex intensifikata b' ritonavir jew cobicistat:
- Darunavir intensifikat b'cobicistat huwa aktar sensittiv għal induzzjoni minn CYP3A: għalhekk l-użu ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3), u l-użu flimken ma' indutturi ħfief sa moderati ta' CYP3A mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' darunavir/ritonavir u darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A bħal lopinavir/ritonavir, rifampicin u prodotti magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's Wort, *Hypericum perforatum*, huwa kontraindikat (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 ġimagħtejn 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 farmakoinensifikatur. F'dawn il-każijiet jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-mediċina mogħtija flimkien miegħu.

Efavirenz flimkien ma' PREZISTA intensifikat jista' jwassal għal C_{min} ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz għandu jintuża flimkien ma' PREZISTA, għandha tintuża l-iskeda ta'

għoti ta' doża ta' PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum. Ara s-Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott għall-pilloli PREZISTA 75 mg, 150 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).

Is-suspensjoni orali PREZISTA fiha sodium methyl parahydroxybenzoate (E219) li jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi (possibbilment li joħorġu wara ż-żmien).

Is-suspensjoni orali PREZISTA fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull ml, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

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

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jista' jkun differenti skont jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala farmakointensifikatur. Ir-rakkomandazzjonijiet mogħtija għall-użu ta' darunavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jista' għalhekk ikun differenti skont jekk darunavir jiġix intensifikat b'ritonavir jew cobicistat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), u hija meħtieġa l-kawtela wkoll matul l-ewwel darba li tingħata t-trattament jekk il-farmakointensifikatur jinbidel minn ritonavir għal cobicistat (ara sezzjoni 4.4).

<u>Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment għal darunavir (ritonavir bħala farmokointensifikatur)</u>
Darunavir u ritonavir huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A ikunu mistennija jżidu t-tneħħija ta' darunavir u ritonavir, li jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma u konsegwenza ta' dan dik ta' darunavir, li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku u żvilupp possibbli ta' 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-għoti 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-konċentrazjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. L-għoti 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).

<u>Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment għal darunavir (cobicistat bħala farmakointensifikatur)</u>
Darunavir u cobicistat huma metabolizzati minn CYP3A, u l-għoti 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-għoti flimkien ta' darunavir/cobicistat ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. St. John's Wort, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin) huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi ħfief jew moderati ta' CYP3A (eż. efavirenz, etravirine, nevirapine, fluticasone, u bosentan) mhuwiex irrakkomandat (ara t-tabella ta' interazzjoni taħt).

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

<u>Prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati minn darunavir intensifikat b'ritonavir</u>
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 ogħla għal prodotti mediċinali bħal dawn, li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom.

L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' mediċini li għandhom metabolit(i) attiv(i) imsawwar(ra) minn CYP3A jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' dan(dawn) il-

metabolit(i) attiv(i) fil-plażma, bil-possibbiltà li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku tagħhom (ara t-tabella ta' Interazzjoni taħt).

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' ġrajjiet serji u/jew huwa ta' periklu għall-ħajja (indiċi 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-esponimnet sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' 600 mg darunavir ingħatat mill-ħalq flimkien ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum. Għalhekk, darunavir għandu jintuża biss flimkien ma' intensifikatur farmakokinetiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

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

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

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

Prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati minn darunavir intensifikat b'cobicistat
Ir-rakkomadazzjonijiet 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 jinduċix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Għal aktar informazzjoni dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Tabella ta' interazzjoni
Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

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

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

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

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

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

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRAJN		
Eżempji ta' prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	**Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)**	**Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien**
ANTIRETROVIRALI HIV		
Impedituri ta' integrase strand transfer		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24h} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Bl-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' *data* farmakokinetika storika	PREZISTA intensifikat u dolutegravir jistaw jintużaw mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir	Xi studji kliniċi jissuġġerixxu 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. PREZISTA intensifikat u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' nucleo(s/t)ide reverse transcriptase (NRTIs)		
Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA intensifikat u didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojt, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li PREZISTA 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-kliewi tista' tkun indikata meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġa għandhom mard sistemiku jew tal-kliewi, jew f'pazjenti li qed jieħdu sustanzi nefrotossiċi. PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat inaqqas 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' PREZISTA intensifikat.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rottot 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 PREZISTA inensifikat.	PREZISTA intensifikat jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża. PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat inaqqas 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/t)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 PREZISTA mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz. Efavirenz flimkien ma' PREZISTA/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' PREZISTA/ritonavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' dożi ta' PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4). L-għoti flimkien ma' PREZISTA 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} ↔	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u etravirine 200 mg darbtejn kuljum jista' jingħata mingħajr aġġustamenti fid-doża. L-għoti flimkien ma' PREZISTA 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)	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża. L-għoti flimkien ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine 150 mg darba kuljum	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	PREZISTA intensifikat u rilpivirine jistaw jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – mingħajr l-għoti addizzjonali ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom†		
Atazanavir 300 mg darba kuljum	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir 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	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' atazanavir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża. PREZISTA 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' PREZISTA 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. PREZISTA 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 tħallat saquinavir ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. PREZISTA 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).
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-għoti ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum Lopinavir/ritonavir 533/133.3 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 ↔ 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	Minħabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, dożi xierqa tat-taħlita ma ġewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' PREZISTA intensifikat u t-taħlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
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' PREZISTA intensifikat.
ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR α1		
Alfuzosin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' alfuzosin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANESTETIKU		
Alfentanil	Ma ġiex studjat. Il-metaboliżmu ta' alfentanil huwa medjat permezz ta' CYP3A, u fil-fatt jista' jiġi impedit minn PREZISTA intensifikat.	L-użu flimkien ma' PREZISTA intensifikat jista' jeħtieġ li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tieħu fit-tul jew li ddum ma sseħħ.

ANTIANĠINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Ma ġewx studjati. PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat. L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża waħda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C_{min} ND digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Minħabba li digoxin għandu indiċi terapewtiku strett, huwa rrakkomandat 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 PREZISTA 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' PREZISTA/ritonavir. (↑ clarithromycin minn impediment ta' CYP3A u x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' PREZISTA intensifikat. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rrakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	L-użu ta' PREZISTA 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.

Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum:</u> 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' PREZISTA/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' PREZISTA/cobi.
Ticagrelor	Fuq bażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ticagrelor (CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-glycoprotein).	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Ma ġewx studjati. L-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.	L-għoti ta' clopidogrel flimkien ma' PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlits oħra li ma jiġux affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat.	Huwa rrakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata ma' PREZISTA intensifikat.
ANTIKONVULŻIVI		
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)	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' dawn il-mediċini. L-użu ta' dawn il-mediċini ma' PREZISTA/cobicistat huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Carbamazepine 200 mg darbtejn kuljum	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C_{min} ↑ 54% carbamazepine C_{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔	Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal PREZISTA/ritonavir. Jekk hemm ħtieġa li PREZISTA/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' PREZISTA/ritonavir. L-użu ta' carbamazepine ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' clonazepam.
ANTIDEPRESSANTI		
Paroxetine 20 mg darba kuljum Sertraline 50 mg darba kuljum Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ B'kuntrast ma' din id-*data* għal PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/cobicistat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A). L-użu ta' PREZISTA intensifikat u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Jekk jingħataw antidepressanti flimkien ma' PREZISTA intensifikat, il-mod li bih huwa rrakkomandat li dan għandu jsir huwa titrazzjoni tal-antidepressant abbażi ta' stima klinika tar-rispons tal-antidepressant. Barra dan, il-pazjenti li qegħdin fuq doża stabbli ta' dawn l-antidepressanti li jibdew trattament bi PREZISTA intensifikat, għadhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant. Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.
ANTIDIJABETIĊI		
Metformin	Ma ġiex studjat. Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' metformin fil-plażma. (inibizzjoni ta' MATE1)	Sorveljanza b'attenzjoni tal-pazjent u aġġustament tad-doża ta' metformin huwa rrakkomandat f'pazjenti li qed jieħdu PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat. (ma japplikax għal PREZISTA mogħti flimkien ma' ritonavir)

MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' domperidone flimkien ma' PREZISTA intensifikat huwa kontraindikat.
ANTIFUNGALI		
Voriconazole	Ma ġiex studjat. Ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450) Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżdiedu jew jonqsu meta jingħata flimkien ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat. (impediment tal-enzimi CYP450)	Voriconazole m'għandux jingħata ma' PREZISTA intensifikat ħlief jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Ma ġewx studjati. PREZISTA 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 ta' P-gp)	Hija meħtieġa l-kawtela u hija rrakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-għoti tagħhom flimkien ikun meħtieġ id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż il-200 mg.
Clotrimazole	Ma ġiex studjat. L-użu sistemiku konkomitanti ta' clotrimazole u PREZISTA intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew clotrimazole fil-plażma. darunavir $AUC_{24siegħa}$ ↑ 33% (ibbażat fuq mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni)	
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' colchicine u PREZISTA intensifikat jista' jżid l-esponiment għal colchicine. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tat-trattament b'colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi jew tal-fwied jekk ikun meħtieġ trattament bi PREZISTA intensifikat. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied colchicine ma' PREZISTA intensifikat huwa kontraindikat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 dożi wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	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' PREZISTA intensifikat u artemether/lumefantrine tista' tintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża; madankollu, minħabba ż-żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.

ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin Rifapentine	Ma ġewx studjati. Rifapentine u rifampicin huma indutturi qawwija ta' CYP3A u ntwerew li jikkawżaw tnaqqis kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' impedituri ta' protease oħra, li jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza (induzzjoni tal-enzima CYP450). Waqt provi biex jingħeleb it-tnaqqis fl-esponiment billi tiżdied id-doża ta' impedituri ta' protease oħra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin,	It-taħlita ta' rifapentine u PREZISTA intensifikat mhijiex irrakkomandata. It-taħlita ta' rifampicin u PREZISTA intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	rifabutin AUC[**] ↑ 55% rifabutin C_{min}[**] ↑ ND rifabutin C_{max}[**] ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% [**]total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-*O*-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' PREZISTA/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) b'żieda ta' madwar 10 darbiet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-*O*-desacetylrifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-*O*-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 PREZISTA 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' PREZISTA 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 tiġi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi uffiċjali dwar it-trattament xieraq tat-tuberkuloži f'pazjenti infettati bl-HIV. Fuq bażi tal-profil ta' sigurtà ta' PREZISTA/ritonavir, iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-preżenza ta' rifabutin ma tinħtieġx aġġustament fid-doża ta' PREZISTA/ritonavir. Fuq bażi ta' mmudellar farmakokinetiku, dan it-tnaqqis ta' 75% fid-dożaġġ japplika wkoll jekk il-pazjenti jirċievu rifabutin f'doži li mhumiex ta' 300 mg/kuljum. L-għoti flimkien ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat u rifabutin, mhuwiex irrakkomandat.

ANTINEOPLASTIĊI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Ma ġewx studjati. PREZISTA 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' PREZISTA intensifikat li jwassal għall-possibbiltà ta' żieda fil-każijiet avversi li s-soltu jkunu assoċjati ma' dawn is-sustanzi. Għandu jkun hemm attenzjoni meta wieħed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' PREZISTA intensifikat.
Everolimus Irinotecan		L-użu flimkien ta' everolimus jew irinotecan u PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti fl-istess waqt ta' PREZISTA intensifikat u quetiapine hu kontraindikat peress li jista' jżid it-tossiċità 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. PREZISTA 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' PREZISTA intensifikat. L-għoti flimkien ta' PREZISTA intensifikat u lurasidone, pimozide jew sertindole huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
IMBLOKKATURI TAR-RIĊETTURI β		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ma ġewx studjati. PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi tar-riċetturi β fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi β. Għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur β.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Ma ġewx studjati. PREZISTA intensifikat jista' jkun mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Sorveljanza klinika tal-effetti terapewtiċi u avversi hija rrakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat.

KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosterojdi 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-imnieħer (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 sistemiċi tal-kortikosterojdi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħibed man-nifs jew li jingħata minn ġol-imnieħer. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumiex magħurfa. Kortikosterojdi oħra: l-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	L-użu flimkien ta' PREZISTA intensifikat ma' kortikosterojdi (ir-rotot kollha tal-għoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti sistemiċi tal-koritkosterojdi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenali. L-għoti flimkien ma' kortikosterojdi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rrakkomandat ħlief jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjat għal effetti sistemiċi tal-kortikosterojdi. Kortikosterojdi 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' PREZISTA intensifikat.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u PREZISTA 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' PREZISTA u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata. J L-għoti flimkien ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat u bosentan mhuwiex irrakkomandat.
ANTIVIRALI LI JAĦDMU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)		
Impedituri tal-protease NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA intensifikat jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)	L-użu ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuwiex rrakkomandat li tagħti PREZISTA intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.

PRODOTTI TAL-ĦXEJJEX		
St John's Wort *(Hypericum perforatum)*	Ma ġiex studjat. St John's Wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir jew il-farmakointensifkaturi tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)	PREZISTA intensifikat m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum)* (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jkun diġà qed jieħu 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 jżdied 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' PREZISTA intensifikat. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkomitanti ta' PREZISTA intensifikat mogħti flimkien ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikat (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-għoti ta' atorvastatin u PREZISTA intensifikat huwa mixtieq, huwa rrakkommandat 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 ħames darbiet aktar dehret f'sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-għoti ta' pravastatin flimkien ma' PREZISTA 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 *data* 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-għoti ta' rosuvastatin flimkien ma' PREZISTA 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.

SUSTANZI OĦRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H_2		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA 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-immunosoppresanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-mediċina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-għoti tagħhom flimkien. L-użu flimkien ta' everolimus u PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINĠIBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u PREZISTA 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, PREZISTA/cobicistat jista' iżid il-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma (ara l-SmPC ta' cobicistat).	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' PREZISTA 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 minħabba 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 ġietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rrakkomandata.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analżeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta PREZISTA intensifikat jingħata ma' dawn l-analżeġiċi.

KONTRAĊETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum) Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 darba kuljum	drospirenone AUC ↑ 58%[€] drospirenone C_{min} ND[€] drospirenone C_{max} ↑ 15%[€] ethinylestradiol AUC ↓ 30%[€] ethinylestradiol C_{min} ND[€] ethinylestradiol C_{max} ↓ 14%[€] [€] b'darunavir/cobicistat 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	Meta PREZISTA jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku minħabba l-possibbiltà ta' iperkalemja. Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estroġenu jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estroġeni bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estroġenu.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikat.
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' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Il-kombinazzjoni ta' avanafil u PREZISTA intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' impedituri oħra ta' PDE-5 għat-trattament ta' anormalità erettili ma' PREZISTA intensifikat għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakkommandata 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 PREZISTA 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' PREZISTA intensifikat. 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-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat.

IMPEDTURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	PREZISTA intensifikat jista' jingħata flimkien ma' impedituri 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-għoti flimkien ma' PREZISTA intensifikat jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini.	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi.
	Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. *Data* minn użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease, tissuġġerixxi żieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva (ICU – *intensive care unit*) jew post jixbhu, li jiżgura sorveljanza klinika mill-qrib u immaniġġar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jitqies aġġustament fid-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
Midazolam (orali) Triazolam		PREZISTA intensifikat flimkien ma' triazolam jew midazolam orali huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikat.
MEDIĊINI UROLOĠIĊI		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

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

[†] L-effikaċja u s-sigurtà tal-użu ta' PREZISTA 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 treddigħ

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittieħed 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 ħziena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

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

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

Treddigħ
Ma huwiex magħruf jekk darunavir jgħaddix fil-ħalib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-ħalib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/ġurnata) wassal għal tossiċità tal-frieħ.

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

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-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

Fis-96 ġimgħa ta' analiżi, il-profil ta' sigurtà ta' PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel kien jixbah lil dak li jidher bi PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu diġà ħadu trattament qabel minbarra t-tqalligħ 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 oħra ta' sigurtà fil-192 ġimgħa ta' analiżi f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel li kellhom medja ta' tul ta' trattament bi PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ta' 162.5 ġimgħat.

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 ġimgħa. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li ġew irrappurtati kienu dijarea (28%), nawsja (23%), u raxx (16%). Reazzjonijiet avversi serji huma diabetes mellitus, sensittività eċċessiva (għall-mediċina), sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, raxx u rimettar.

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

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi
Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/,000 sa < 1/100), rari (≥ 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
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
mhux komuni	herpes simplex
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
mhux komuni rari	trombożitopenija, newtropenija, anemija, lewkopenija żieda fl-għadd ta' eosinofili
Disturbi fis-sistema immuni	
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensittività eċċessiva (għall-mediċina)
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
mhux komuni	ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jistimula it-tirojde fid-demm
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni mhux komuni	dijabete mellitus, ipertrigliserajdimja, iperkolesterolimja, iperlipidimja gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, ipergliċemija, reżistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-aptit, polidipsja, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm
Disturbi psikjatriċi	
komuni mhux komuni rari	insomnja depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl-irqad, ħolm mhux normali, ħmar il-lejl, tnaqqis fil-libido stat konfużjonali, bidla fil-burdata, irrikwitezza
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni mhux komuni rari	uġigħ ta' ras, newropatija periferali, sturdament letarġija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, ħeddla ta' rqad sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faża tal-irqad
Disturbi fl-għajnejn	
mhux komuni rari	iperimija konġuntivali, għajn xotta disturb tal-vista

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
mhux komuni	vertigo
Disturbi fil-qalb	
mhux komuni	infart miokardijaku, angina pectoris, QT ta' l-elettrokardjogram imtawwal, takikardija,
rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
mhux komuni	qtugħ ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
rari	rinorea
Disturbi gastrointestinali	
komuni ħafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligħ, uġigħ fl-addome, żieda fl-amylase fid-demm, dispepsja, nefħa fl-addome, gass
mhux komuni	pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite bl-afte, taqligħ, ħalq xott, nefħa fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, żieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali
rari	stomatite, rimettar bid-demm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
komuni	żieda fl-alanine aminotransferase
mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatożi epatika, epatomegalija, żieda fit-transaminase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubin fid-demm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm, żieda fil- gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	anġjoedima, raxx mifrux, dermatite allerġika, 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' bżieżaq b'materja mifruxa

Disturbi muskoluskeltriċi u tat-tessuti konnettivi	
mhux komuni	mijalġja, ostjonekrożi, spażmi fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli, artralġja, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm
rari	ebusija muskoloskeletrika, artrite, ebusija tal-ġog
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitiażi, żieda fil-kreatinina fid-demm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
rari	tnaqqis fit-tneħija renali tal-kreatinina
rari	nefropatija tal-kristalli[§]
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
mhux komuni	disfunzjoni tal-erezzjoni, ġinekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
komuni	astenja, għejja
mhux komuni	deni, uġigħ fis-sider, edima periferali, telqa mingħajr sinjali ta' mard, tħoss is-sħana, irritabbiltà, uġigħ
rari	tkexkix ta' bard, ma tħossokx normali, kserożi

[§] 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".

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

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema immuni	
komuni	sensittività eċċessiva (għall-mediċina)
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	anoressija, dijabete mellitus, iperkolesterolemija, ipertrigliċeridemija, iperlipidemija
Disturbi psikjatriċi	
komuni	ħolm mhux normali
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni ħafna	uġigħ ta' ras
Disturbi gastrointestinali	
komuni ħafna	dijarea, nawsja
komuni	rimettar, uġigħ fl-addome, nefħa fl-addome, dispepsja, gass, żieda fil-livell tal-enzimi tal-frixa
mhux komuni	pankreatite akuta

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
komuni	żieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied
mhux komuni	epatite*, epatite ċitolitika*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
komuni ħafna	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura, raxx bil-ħakk, raxx mifrux u dermatite allerġika
komuni	anġjoedima, ħakk, urtikarja
rari	reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi *, sindrome ta' Stevens-Johnson*
mhux magħruf	nekroliżi tossika tal-epidermide*, reazzjoni akuta ta' bżieżaq b'materja mifruxa*
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
komuni	mijalġja
mhux komuni	osteonekrożi*
Disturbi renali u urinarji	
rari	nefropatija tal-kristalli*§
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
mhux komuni	ġinekomastja*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
komuni	għeja
mhux komuni	astenja
Investigazzjonijiet	
komuni	żieda fil-livell tal-kreatinina fid-demm

* dawn ir-reazzjonjiet 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 (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 jittieħdu aktar dożi. F'każijiet ta' reazzjoni qawwija fil-ġilda ara t-twissija f'sezzjoni 4.4. Fi prova b'fergħa waħda li investigat darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum u antiretrovirali oħra 2.2% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minħabba 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 PREZISTA/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom PREZISTA/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr PREZISTA/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 metaboliċi
Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

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

Każijiet ta' osteonekroži 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'immunodefiċjenza serja fil-bidu tat-trattement 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 ta' PREZISTA ma' ritonavir 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 PREZISTA 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 rċivew PREZISTA 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 rċevew pilloli ta' PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra
Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ
Fost 1,968 pazjent li kienu ħadu trattament qabel u li kienu qed jirċievu PREZISTA 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 rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' PREZISTA jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' għajnuna 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 x 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/monoċiti 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-ġene protease. Is-suxxettibbiltà mnaqqsa għal darunavir tal-virusis li fiġġew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tiġi spjegata bl-iżvilupp ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

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-PREZISTA 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- EC_{50} (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 suxxettibiltà mnaqqsa, iżolati b'FC > 40 huma reżistenti (ara Riżultati kliniċi).

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

L-aktar rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV reżistenti huma osservati f'pazjenti li qatt ma ħadu 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 Ġimgħa 192	ODIN Ġimgħa 48		TITAN Ġimgħa 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	PREZISTA/ 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 ċċensurat 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 reżistenza għal PIs f'fallimenti viroloġiċi fil-punt finali tal-prova GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Ġimgħa 48	
	Pazjenti li qatt ma kienu ħadu 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 *data* 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 *data* ta' fenotip li juri reżistenza 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 $\log_{10}$ ta' RNA ta' HIV-1 mill-linja bażi u ≥ 50 kopja/ml fil-ġimgħa 8; reġgħu 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 $\log_{10}$ 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 rċivew 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 kellhom ġenotip li ma kien juri l-ebda RAMs għal darunavir u ≥ 1,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma. It-tabella taħt turi d-*data* ta' effikaċja tal-analiżi tal-ġimgħa 48 mill-prova GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Riżultati fil-Ġimgħa 48	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 taċ-ċelluli CD4+[b] mill-linja bażi	+174	+102	+170

[a] Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

[b] Imputazzjoni ta' *Last Observation Carried Forward*

<u>L-effikaċja ta' PREZISTA 800 mg darba kuljum mogħti flimkien ma' 100 mg ta' ritonavir darba kuljum f'pazjenti li qatt ma ħadu trattament b'ART qabel</u>

L-evidenza ta' effikaċja ta' PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum hi bbażata fuq l-analiżi ta' *data* minn 192 ġimgħa mill-prova ta' Fażi III, li kienet każwali, bil-kontrolli u bil-mediċina magħrufa, *ARTEMIS* f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ħadu trattament b'mediċini antiretrovirali, li qabblet PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' lopinavir/ritonavir 800/200 mg kuljum (mogħtija jew bħala kors ta' darbtejn kuljum jew bħala kors ta' darba kuljum). Iż-żewġ partijiet tal-istudju użaw kors fiss fl-isfond li kien jikkonsisti minn tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum u emtricitabine 200 mg darba kuljum.

It-tabella hawn taħt turi *data* dwar l-effikaċja tal-analiżijiet ta' 48 ġimgħa u 96 ġimgħa mill-prova *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Ġimgħa 48[a]			Ġimgħa 96[b]		
Riżultati	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fit-trattament (95% CI ta' differenza)	PREZISTA/ 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 kopja/ml[a] 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 fil-linja bażi ta' < 100,000	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 fil-linja bażi ta' ≥ 100,000	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+ fil-linja bażi ta' < 200	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2)[d]	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2)[d]
B'għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi ta' ≥ 200	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 tal-bidla tal-għadd ta' ċelluli CD4+mil-linja bażi (x 10^6/L)[e]	137	141		171	188	

[a] *Data* bbażata fuq analażi f'ġimgħa 48

[b] *Data* bbażata fuq analażi f'ġimgħa 96

[ċ] Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR

[d] Ibbażat fuq approssimazzjoni normali għad-differenza fil-% ta' rispons

[e] Dawk li ma temmewx l-istudju huma imputazzjoni ta' falliment: pazjenti li waqfu b'mod prematur huma imputati b'bidla li hi ugwali għal 0

Noninferjorità fir-rispons viroloġiku għat-trattament bi PREZISTA/ritonavir, definita bħala l-perċentwali ta' pazjenti b'livell ta' HIV-1 RNA fil-plażma ta' < 50 kopja/ml, intweriet (fil-marġni ta' noninferjorità predefinita ta' 12%) għaż-żewġ popolazzjonijiet Intent-To-Treat (ITT) u On Protocol (OP) fl-analiżi ta' 48 ġimgħa. Dawn ir-riżultati ġew ikkonfermati fl-analiżi ta' *data* wara 96 ġimgħa ta' trattament fil-prova *ARTEMIS*. Dawn ir-riżultati kienu sostnuti sa 192 ġimgħa ta' trattament fil-prova ARTEMIS.

Effikaċja ta' PREZISTA 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 PREZISTA 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 PREZISTA 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-Teħid tat-trattament (OBR) li jikkonsisti f'mill-anqas 2 antiretrovirali (NRTIs flimkien ma l-NNRTIs jew mingħajrhom).

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

TITAN			
Effetti	PREZISTA/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-diferenza fil- % tar-rispons

[c] NC=F

Fit-48 ġimgħa in-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku bi PREZISTA/ritonavir, definit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' < 400 kopja/ml u < 50 ta' HIV-1 RNA fil-plażma, intwera (fil-marġini 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' PREZISTA/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-Faži III li tqabbel PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti infettati bl- HIV-1 li diġà ħadu ART b'testijiet li jeżaminaw reżistenza ġenotipka li ma wrew l-ebda RAMs (i.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) għal drunavir u b' eżami li juri HIV-1 RNA > 1,000 kopja/ml. L-analiżi tal-effikaċa huwa bbażat fuq 48 ġimgħa ta' trattament (ara t-tabella t'hawn taħt). Iż-żewġ fergħat użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-teħid tat-trattament (OBR) ta' ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Riżultati	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum + OBR N=294	PREZISTA/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 taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10^6/L)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

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

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

[d] Differenza fil-medji

[e] Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

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

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10^6/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 PREZISTA mogħti flimkien ma' ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) ma' grupp ta' kontroll li qed jirċievu skeda ta' għoti ta' dożi ta' PIs magħzula mill-investigatur f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li qabel kienu fallew aktar minn skeda waħda ta' għoti ta' dożi 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 taħt turi *data* ta' effikaċja tat-48 ġimgħa u s-96 ġimgħa mill-analiżi miġbura flimkien mill-provi *POWER* 1 u *POWER* 2.

Tagħrif miġbur minn POWER 1 u POWER 2						
	Ġimgħa 48			Ġimgħa 96		
Riżultati	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum n=131	Kontroll n=124	Differenza fit-trattament	PREZISTA/ 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 ġimgħa ta' trattament fil-provi *POWER* uriet effikaċja antiretrovirali u benefiċċju immunoloġiku li nżammu.

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

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'taqsam mar-riferenza) intwerew li kienu fattur ta' tbassir għall-effetti viroloġiċi.

Proporzjon (%) ta' pazjenti b'rispons (HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fl-24 ġimgħa) għal PREZISTA 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-ġimgħa 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-PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V jew L89V)

[b] drabi ta' bidla fl-EC_{50}

[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

L-effikaċja ta’ PREZISTA ma’ ritonavir f’pazjenti pedjatriċi

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’ PREZISTA flimkien ma’ doża baxxa ta’ ritonavir fi 80 pazjent tifel/tifla infettati b’ HIV-1 li diġà ħadu trattament b’ART qabel li għandhom minn 6 snin sa 17-il sena u li jiżnu mill-anqas 20 kg. Dawn il-pazjenti rċievew PREZISTA/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 $\log_{10}$ 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 minħabba intolleranza għas-soluzzjoni orali ta’ ritonavir (eż. jistmellu t-togħma) tħallew jaqilbu għal formulazzjoni ta’ kapsuli. Mill-44 pazjent li kienu qed jieħdu soluzzjoni orali ta’ ritonavir, 27 qalbu għal formulazzjoni ta’ kapsula ta’ 100 mg u ħadu aktar mid-doża ta’ ritonavir ibbażata fuq il-piż mingħajr tibdil fis-sigurtà osservata.

DELPHI	
Riżultati fit-48 ġimgħa	PREZISTA/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 kompliex 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%) reġgħu 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’ PREZISTA/ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma’ mediċini antiretrovirali oħrajn f’21 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 li kienu diġà ħadu 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 rċivew kors ta’ trattament darbtejn kuljum ibbażat fuq il-piż, pazjenti li jiżnu minn 10 kg sa < 15 kg irċivew darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg darbtejn kuljum, u pazjenti li jiżnu minn 15 kg sa < 20 kg irċivew 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 PREZISTA/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	PREZISTA/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.

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' PREZISTA 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 rċevew PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma sustanzi antiretrovirali oħra. Ir-rispons viroloġiku kien infisser bħala tnaqqis fit-tagħnija virali ta' HIV-1 RNA ta' mill-inqas 1.0 $\log_{10}$ kontra l-linja bażi ta' riferiment.

DIONE	
Riżultati f'ġimgħa 48	PREZISTA/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-għadd 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 ugwali għal 0.

L-effikaċja ta' PREZISTA ma' cobicistat f'pazjenti pedjatriċi

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

Riżultat viroloġiku f'adolexxenti li diġà ħadu ART qabel, soppressi b'mod viroloġiku f'ġimgħa 48	
GS-US-216-0128	
Riżultati f'Ġimgħa 48	Darunavir/cobicistat + mill-anqas 2 NRTIs (N=7)
RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL skont l-Approċ Snapshot tal-FDA	85.7% (6)
Medjan tal-perċentwal ta' bidla f'CD4+ mil-linja bażi[a]	-6.1%
Medjan ta' bidla fl-għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi [a]	-342 ċelluli/mm³

[a] L-ebda imputazzjoni (*data* osservata).

Tqala u wara t-twelid

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-tagħrif farmakokinetiku ta' darunavir amministrat flimkien ma' cobicistat jew ritonavir, ġie evalwati f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment għal darunavir kien ogħla

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 ogħla 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 ogħla 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-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

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

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

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

Wara amministrazjoni fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' darunavir waħdu kien ta' 88.1 ± 59.0 l (Medja ± SD) u żdied għal 131 ± 49.9 l (Medja ± 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 metaboliżmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat estensivament mis-sistema epatika CYP u kważi esklusivament mill-isożima CYP3A4. Prova ta' ^{14}C-darunavir f'voluntiera b'saħħithom uriet li l-maġġoranza ta' radjuattività fil-plażma wara doża waħda ta' 400/100 mg darunavir ma' ritonavir kienet minħabba s-sustanza attiva oriġinali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metaboliżmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

Eliminazzjoni
Wara doża ta' 400/100 mg ^{14}C-darunavir ma' ritonavir, bejn wieħed u ieħor 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta' ^{14}C-darunavir setgħet tinġabar lura mill-ipurgar u l-awrina, rispettivament. L-ammont ta' darunavir mhux mibdul kien ta' bejn wieħed u ieħor 41.2% u 7.7% tad-doża amministrata fl-ippurgar u fl-awrina rispettivament. Il-*half-life* terminali ta' eliminazzjoni ta' darunavir kienet bejn wieħed u ieħor ta' 15-il siegħa meta kien flimkien ma' ritonavir. It-tneħħija ta' darunavir waħdu (150 mg) wara amministrazzjoni fil-vina u fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir kienet ta' 32.8 l/siegħa u 5.9 l/siegħa rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika
Il-farmakokinetika ta' darunavir meta ngħata flimkien ma' ritonavir li ttieħed darbtejn kuljum f'74 pazjent tifel/tifla li kienu diġà ħadu trattament qabel, li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u kienu jiżnu mill-anqas 20 kg, uriet li d-doži ta' PREZISTA/ritonavir mogħtija skont il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li jaqbel ma' dak fl-adulti li kienu qed jirċievu PREZISTA/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 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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum irriżulta f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma dak miksub f'adulti li rċevew PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum. Għalhekk l-istess dożaġġ darba kuljum jista' jintuża f'adolexxenti 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 x 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 800 mg mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg f'pazjenti pedjatriċi ġiet studjata f'7 adolexxenti b'età minn 12 sa anqas minn 18-il sena, li jiżnu mill-anqas 40 kg fl-Istudju GS-US-216-0128. Il-medja ġeometrika tal-esponiment tal-adolexxenti (AUC_{tau} *geometric mean adolescent exposure*) kienet tixxiebah għal darunavir u żdiedet 19% għal cobicistat meta mqabbla ma' esponimenti miksuba fl-adulti li rċivew darunavir 800 mg mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg fl-Istudju GS-US-216-0130. Id-differenza osservata għal cobicistat ma kinitx meqjusa rilevanti b'mod kliniku.

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

[a] *Data* PK intensiva ta' Ġimgħa 24 minn individwi li rċivew DRV 800 mg + COBI 150 mg.

[b] *Data* PK intensiva ta' Jum 10 minn individwi li rċivew DRV 800 mg + COBI 150 mg.

[c] N=59 għal AUC_{tau} u C_{tau}.

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

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

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 dożaġġi abbażi tal-piż wasslu għal esponiment għal darunavir li kien kumparabbli ma' dak li nkiseb fl-adulti li kienu qed jirċievu PREZISTA/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' dożi abbażi tal-piż ta' PREZISTA/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 x 10^6/l ta' CD4+ (ara sezzjoni 4.2).

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

Anzjani
Analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex konsiderevolment differeni fil-medda ta' l-eta'(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
Analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni uriet esponiment ftit aktar għoli għal darunavir (16.8%) finnisa infettati bl-HIV meta mqabbla ma' l-irġiel. Id-differenza m'hijiex klinikamnet rilevanti.

Indeboliment renali
Riżultati minn studju ta' bilanċ tal-massa b'^{14}C-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'dożi multipli ta' PREZISTA 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 imwaħħla mal-proteini kienu bejn wieħed u ieħor 55% (Child-Pugh Klassi A) u 100% (Child-Pugh Klassi B) ogħla rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iż-żieda m'hijiex magħrufa għalhekk PREZISTA 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-teħid 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, minħabba żieda fil-proporzjon mhux marbut ta' darunavir waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid.

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 600/100 mg darbtejn kuljum bħala parti minn kors 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 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
$AUC_{12\text{-il siegħa}}$, ng.siegħa/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C_{min}, ng/ml[b]	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

[a] n=11 għal $AUC_{12\text{-il siegħa}}$

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta'darunavir/ritonavir bid-doża ta' 800/100 mg darba kuljum bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	**It-tieni trimestru tat-tqala (n=17)**	**It-tielet trimestru tat-tqala (n=15)**	**Wara t-twelid (6 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
$AUC_{24\text{ siegħa}}$, ng.siegħa/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C_{min}, ng/ml[a]	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}, $AUC_{12\text{-il siegħa}}$ 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% ogħla, 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.

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 bħala parti minn skeda antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	**It-tieni trimestru tat-tqala (n=7)**	**It-tielet trimestru tat-tqala (n=6)**	**Wara t-twelid (6 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=6)**
C_{max}, ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
AUC_{24h}, ng.siegħa/mL	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862

C_{min}, ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

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

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

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

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

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija ta' l-epatoċiti, vakwolazzjoni, żieda fl-enzimi tal- fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir wasslet għal żieda żgħira fl-effett fuq il-parametri taċ-ċelluli ħomor, tal-fwied, u tat-tirojde u żieda fl-inċidenza ta' fibrożi 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' teratoġeniċità 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 infetħu l-għajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieħ li wrew ir-rispons għall-ħasda fil-15-il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieħ għas-sustanza attiva mill-ħalib u/jew tossiċità ta' l-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażagħ li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità ogħla b'konvulżjonijiet f'xi wħud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment ogħla milli fil-firien adulti wara dożi komparabbli f'mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t-23 jum ta' ħajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx ta' l-anqas parti minnha, kienet minħabba l-immaturutà ta' l-enżemi li jimmetabolizzaw il-mediċina fl-annimali żgħażagħ. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament ma ġew innutati fil-firien żgħażagħ li ngħataw doża ta' 1,000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500mg/kg (doża ripetuta) mill-età ta' 23 sa 50 ġurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma' dawk osservati f'firien adulti.

Minħabba inċertezzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-demm u l-moħħ u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, PREZISTA 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. Dożi kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u dożi ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-inċidenzi ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-

ċelloli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx żieda statistikament sinifikanti ta' kwalunkwe neoplażmu beninn jew malinn 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-ogħla doża 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-doża terapewtiċi rrakkomandati.

Wara l-amministrazzjoni ta' darunavir għal sentejn f'esponimenti daqs jew anqas mill-esponimenti tal-bnedmin, bidliet fil-kliewi ġew osservati fil-ġrieden (nefroża) 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Hydroxypropyl cellulose
Microcrystalline cellulose
Carmellose sodium
Citric acid monohydrate
Sucralose
Strawberry cream flavour
Masking flavour
Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219)
Hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH)
Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Tagħmlux fil-friġġ jew fil-friża. Evita l-espożizzjoni għal sħana eċċessiva.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.

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

Flixkun tal-ħġieġ ta' lewn safrani li fih doża multipli għal suspensjoni ta' 200 ml b'tapp tal-polypropylene b'inforra ta' LDPE ippakkjat b'pipetta tad-dożaġġ orali ta' 6 ml bi gradazzjonijiet ta' 0.2 ml. L-għonq tal-flixkun hu mimli b'kisja tal-polyethylene (LDPE) ta' densità baxxa li jakkomoda l-pipetta tad-dożaġġ.

PREZISTA suspensjoni orali huwa disponibbli f'pakketti ta' flixkun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Ċekċek il-flixkun bis-saħħa qabel ma tuża kull doża. Il-pipetta fornuta għad-dożaġġ orali m'għandhiex tintuża ma' kwalunkwe prodotti mediċinali oħrajn.

Kull prodott mediċinali mhux użat jew materjal ta 'skart għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/06/380/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Frar 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Settembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI 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

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b'rita
PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b'rita
PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).

PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).

PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).
Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha massimu ta' 2.750 mg sunset yellow FCF (E110).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola miksija b'rita.
Pillola bajda b'forma ta' kapsula ta' 9.2 mm, imnaqqxa b'"75" fuq naħa waħda u "TMC" fuq in-naħa l-oħra.

PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola miksija b'rita.
Pillola bajda b'forma ovali ta' 13.7 mm, imnaqqxa b'"150" fuq naħa waħda u "TMC" fuq in-naħa l-oħra.

PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola miksija b'rita.
Pillola oranġjo b'forma ovali ta' 21.1 mm, imnaqqxa b'"600MG" fuq naħa waħda u "TMC" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

PREZISTA, 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-immunodefiċjenza (HIV-1) (ara sezzjoni 4.2).

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

- Għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti adulti li diġà ħadu trattament b'antiretrovirali (ART), inkluż dawk li qabel kienu diġà ġew ittrattati ħafna.
- 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 jinbeda trattament bi PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandha tittieħed wara li tingħata konsiderazzjoni għaqlija lill-istorja tat-trattament tal-pazjent individwali u l-

mudelli ta' tibdiliet ġenetiċi assocjati ma' mediċini differenti. Testijiet ġenotipiċi u fenotipiċi (fejn disponibbli) u l-istorja tat-trattament għandhom iservu ta' gwida għall-użu ta' PREZISTA (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija
PREZISTA għandu dejjem jingħata mill-ħalq flimkien ma doża baxxa ta' ritonavir li jservi ta' intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra. Is-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott ta' ritonavir għandu, għalhekk, jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament bi PREZISTA.

PREZISTA hu disponibbli wkoll bħala suspensjoni orali f'pazjenti li mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli PREZISTA (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal PREZISTA suspensjoni orali).

Pazjenti adulti li diġa ħadu 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 PREZISTA 75 mg, 150 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 possibbiltà ta' sensittività eċċessiva għal sustanzi speċifiċi li jagħtu l-kulur lil pillola, jew diffikultà biex jinbelgħu il-pilloli ta' 600 mg.

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

Pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu trattament b'ART qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena u jiżnu mill-anqas 15-il kg)
Id-doża ta' PREZISTA u ritonavir abbażi tal-piż f'pazjenti pedjatriċi hija pprovduta fit-tabella taħt.

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

[a] soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 mg/ml

Pazjenti pedjatriċi li diġà ħadu trattament b'ART qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena u jiżnu mill-anqas 15-il kg)
Is-soltu jkun irrakkomandat PREZISTA darbtejn kuljum li jittieħed ma' ritonavir u mal-ikel.

Skeda ta' trattament b'doża waħda kuljum ta' PREZISTA li jittieħed ma' ritonavir u mal-ikel tista' tintuża f'pazjenti li diġà kellhom esponiment għal prodotti mediċinali antiretrovirali iżda li m'għandhomx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs)* u li fil-plażma għandhom < 100,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għadd ta' ≥ 100 ċellula x 10^6/L ta' CD4+.
* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V u L89V

Id-doża ta' PREZISTA u ritonavir ibbażata fuq il-piż f'pazjenti pedjatriċi hi pprovduta fit-tabella taħt. Id-doża rrakkomandata ta' PREZISTA 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 ħadu trattament qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena) għall-pilloli PREZISTA u għal ritonavir[a]		
Piż tal-ġisem (kg)	**Doża (darba kuljum mal-ikel)**	**Doża (darbtejn kuljum mal-ikel)**
≥ 15 kg–< 30 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir darba kuljum	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir darbtejn kuljum
≥ 30 kg–< 40 kg	675 mg PREZISTA/100 mg ritonavir darba kuljum	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir darbtejn kuljum
≥ 40 kg	800 mg PREZISTA/100 mg ritonavir darba kuljum	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir darbtejn kuljum

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

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

L-użu ta' pilloli ta' 75 mg u 150 mg jew is-suspensjoni orali ta' 100 mg/ml biss biex tinkiseb id-doża rrakkomandata ta' PREZISTA jistgħu jkunu xierqa meta hemm il-possibiltà ta' sensittività eċċessiva għal sustanzi speċifiċi li jagħtu l-kulur.

Parir dwar dożi li jinqabżu
F'każ li tinqabeż doża ta' PREZISTA u/jew ritonavir fi żmien 6 sigħat mill-ħin li s-soltu tittieħed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' PREZISTA u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi nnutat wara li jgħaddu iktar minn 6 sigħat 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' 15-il siegħa ta' darunavir fil-preżenza ta' ritonavir u l-intervall rakkomandat tad-dożaġġ ta' madwar 12-il siegħa.

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

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>

Persuni akbar fl-età
Informazzjoni limitata hija disponibbli f'din il-popolazzjoni, u għalhekk, PREZISTA 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, PREZISTA 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 ogħla għal darunavir u jġagħal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jiħżien. Għalhekk, PREZISTA m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi Ċ) (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
PREZISTA/ritonavir m'għandhomx jintużaw fi tfal li jkollhom piż tal-ġisem ta' inqas minn 15-il kg peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma ġietx stabbilita f'numru suffiċjenti ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1). PREZISTA/ritonavir m'għandhomx jintużaw fi tfal li għadhom m'għalqux it-3 snin minħabba tħassib fuq is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

L-iskeda tad-doża bbażata fuq il-piż għal PREZISTA 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. PREZISTA/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 PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir fi żmien 30 minuta wara li jkunu kielu. It-tip ta' ikel ma jaffettwax l-esponiment għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-għoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A bħal rifampicin ma' PREZISTA ma' doża baxxa fl-istess ħin ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

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

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

L-għoti flimkien ta' PREZISTA u doża baxxa ta' ritonavir, ma' sustanzi attivi li jiddependu ħafna minn CYP3A għat-tneħħija tagħhom u li l-konċentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' ġrajjiet serji u/jew ta' periklu għall-ħajja. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu eż.:
- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine
- colchicine meta jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.5)
- derivattivi tal-ergot (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindole (ara sezzjoni 4.5)
- triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq (għal attenzjoni dwar midazolam li jingħata b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5)
- sildenafil - meta jintuża 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.

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

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

Darunavir jintrabat b'mod predominanti mal-α_1-glikoproteina aċida. Dan l-irbit mal-proteini jiddependi mill-konċentrazzjoni u jindika s-saturazzjoni tal-irbit. Għalhekk spostament ta' proteini ta' prodotti mediċinali li jintrabtu 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
PREZISTA 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 ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 x 10^6/L (ara sezzjoni 4.2). Kombinazzjonijiet mal-aħjar skedi ta' għoti ta' dożi 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 mhumiex B (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika
PREZISTA mhuwiex rrakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi li għandhom anqas minn 3 snin jew li l-piż tal-ġisem taghhom huwa anqas minn 15 kg (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

Tqala
PREZISTA/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
Minħabba li teżisti informazzjoni limitata dwar l-użu ta' PREZISTA f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, għandu jkun hemm attenzjoni meta PREZISTA jiġi ammministrat lill-pazjenti akbar fl-età, li tirrifletti il-frekwenza ogħla 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 imseħbin ma' deni u/jew livelli ta' transaminases li jogħlew, kienu rrappurtati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symtoms) u s-Sindrome ta' Sevens-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' bżieżaq b'materja mifruxa. PREZISTA għandu jitwaqqaf immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġigħ fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selħiet fil-ħalq, konġunktivite, 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 PREZISTA/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' pazjenti li jkunu qed jirċievu PREZISTA/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr PREZISTA (ara sezzjoni 4.8).

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

Tossiċità fil-fwied
Epatite ikkaġunata minn mediċina (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) kienet irrappurtata bi PREZISTA. 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 PREZISTA/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 PREZISTA/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, ċirrożi, jew f'pazjenti li diġà kellhom livelli għoljin ta' transaminases qabel ma nbeda t-trattament, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' trattament bi PREZISTA/ritonavir.

Jekk ikun hemm evidenza ta' disfunzjoni tal-fwied ġdida jew li tmur għall-agħar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għeja, anoressija, tqalligħ, suffejra, awrina skura, sensittività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw PREZISTA/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' PREZISTA ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard serju tal-fwied u għalhekk PREZISTA huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Minħabba żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħal mal-proteini fil-plażma, PREZISTA għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Indeboliment renali
M'hemm bżonn ta' l-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża ta' darunavir/ritonavir f'pazjenti b'indeboliment renali. Minħabba li darunavir u ritonavir jeħlu ħafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitneħħew b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demm jew id-dijalisi tal-peritonew. Għalhekk m'hemm bżonn ta' l-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża 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 emartroża 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 suġġerita relazzjoni kawżali, għalkemm il-mod ta' kif jaħdem għadu ma ġiex spjegat. Il-pazjenti morda bl-emofilja għandhom, għalhekk, ikunu jafu bil-possibbiltà ta' żieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metaboliċi
Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett 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 glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekroži
Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosterojd, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), każijiet ta' osteonekroži 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 uġigħijat 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' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jurux sintomi jew opportunistiċi li jkun għad fadal li tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji jew sintomi li jaggravaw. Reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati li jiġru b'mod tipiku fl-ewwel ftit gimgħat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati jew fokali u pnewmonja ikkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammtorji 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 PREZISTA amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

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

Prodotti mediċinal li ma jaqblux ma' dan il-prodott
Diversi mill-istudji ta' interazzjonijiet saru b'doži ta' darunavir anqas minn dawk rakkommandati. L-effetti fuq prodotti mediċinali amministrati flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u monitoraġġ kliniku tas-sigurtà jista' jkun indikat. Għal informazzjoni sħiħa dwar prodotti mediċinali li ma jaqblux ma' dan il-prodott ara sezzjoni 4.5.

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

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

Il-pilloli PREZISTA ta' 600 mg fihom sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjoni allerġika.

Il-pilloli PREZISTA 75 mg, 150 mg, u 600 mg fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

PREZISTA 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' ġrajjiet serji u/jew huwa ta' periklu għall-ħajja (indiċi 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-esponimnet sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' 600 mg darunavir ingħatat mill-ħalq flimkien ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum. Għalhekk PREZISTA 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' taħlita ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati miċ-ċitokromi CYP2C9, CYP2C19 u CYP2D6 urew żieda fl-attività ta' CYP2C9 u CYP2C19 u impediment fl-attività ta' CYP2D6 fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir, li tista' tkun attribwita għall-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament immetabolizzati minn CYP2D6 (bħal flecainide, propafenone, metoprolol) tista' twassal għal żieda ta' konċentrazzjonjiet 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 glikoproteina P, OATP1B1 u OATP1B3, u l-għoti flimkien ma' sustrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta'dawn is-sustanzi fil-plażma (eż. dabigatran etexilate, digoxin, statins u bosentan; ara t-Tabella ta' interazzjoni taħt).

Prodotti mediċinali li 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 ogħla 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 PREZISTA/ritonavir u prodotti mediċinali antiretrovirali u li ma humiex antiretrovirali huma elenkati fit-tabella t'hawn taħt. Id-direzzjoni tal-vleġġa għal kull parametru farmakokinetiku hija bbażata fuq il-confidence interval ta' 90% tal-proporzjon ġeometriku medju li jkun fil-medda (↔), taħt il-medda(↓) jew fuq il-medda (↑) minn firxa bejn 80-125% (ma tistax tittieħed 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 dawk irrakkommandati jew b'għoti tad-doża b'mod differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija). L-effetti fuq prodotti mediċinali amministrati flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u monitoraġġ kliniku tas-sigurtà jista' jkun indikat.

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

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRAJN		
Eżempji ta' prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	**Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)**	**Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien**
ANTIRETROVIRALI HIV		
Impedituri ta' integrase strand transfer		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24h} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Bl-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' *data* farmakokinetika storika	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dolutegravir jistaw jintużaw mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir	Xi studji kliniċi jissuġġerixxu 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. PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' nucleo(s/t)ide reverse transcriptase (NRTIs)		
Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojt, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li PREZISTA/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-kliewi tista' tkun indikata meta PREZISTA 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-kliewi, jew f'pazjenti li qed jieħdu sustanzi nefrotossiċi.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rrakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' PREZISTA b'doża baxxa ta' ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rottot 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 PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża.

Impedituri tan-non-nucleoside 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 PREZISTA mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz. Efavirenz flimkien ma' PREZISTA/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' PREZISTA/ritonavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' dożi ta' PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).
Etravirine 100 mg darbtejn kuljum	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C_{min} ↓ 49% etravirine C_{max} ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA 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-konċentrazzjonijiet kienu konsistenti ma' *data* storika. (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)	PREZISTA 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} ↔	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' rilpivirine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – mingħajr l-għoti addizzjonali ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom†		
Atazanavir 300 mg darba kuljum	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir 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	PREZISTA 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' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' indinavir minn 800 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum f'każ ta' intolleranza.
Saquinavir 1,000 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C_{min} ↓ 42% #darunavir C_{max} ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C_{min} ↓ 18% saquinavir C_{max} ↓ 6% Saquinavir: tqabbil ta' saquinavir/ritonavir 1,000/100 mg darbtejn kuljum ma' 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' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-għoti ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum Lopinavir/ritonavir 533/133.3 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 ↔ 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	Minħabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, dożi xierqa tat-taħlita ma ġewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u t-taħlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
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' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR α1		
Alfuzosin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża 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 PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	L-użu flimkien ma' PREZISTA u doża baxxa ta' ritonavir jista' jeħtieġ li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tieħu fit-tul jew li ddum ma sseħħ.
ANTIANĠINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Ma ġewx studjati. PREZISTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir. PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża waħda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C_{min} ND digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Minħabba li digoxin għandu indiċi terapewtiku strett, huwa rrakkomandat 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 b'darunavir/ritonavir. Id-doża ta' digoxin għandha tiġi ttitrata b'attenzjoni biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jiġi stmat l-istat kliniku globali tal-pazjent.
ANTIBIJOTIKU		
Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C_{min} ↑ 174% clarithromycin C_{max} ↑ 26% [#]darunavir AUC ↓ 13% [#]darunavir C_{min} ↑ 1% [#]darunavir C_{max} ↓ 17% Konċentrazzjonijiet ta' 14-OH-clarithromycin ma kinux b'tali mod li setgħu jiġu identifikati meta ngħata flimkien ma' PREZISTA/ritonavir. (↑ clarithromycin minn impediment ta' CYP3A u x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rrakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	L-użu ta' PREZISTA 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.

Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum:</u> 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' PREZISTA/rtv.
Ticagrelor	Fuq bażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ticagrelor (CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-glycoprotein).	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Ma ġewx studjati. L-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.	L-għoti ta' clopidogrel flimkien ma' PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlits oħra li ma jiġux 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' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
ANTIKONVULŻIVI		
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)	PREZISTA 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 PREZISTA/ritonavir. Jekk hemm ħtieġa li PREZISTA/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' PREZISTA/ritonavir.
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta jingħataw PREZISTA intensifikat mogħti flimkien ma' clonazepam.

ANTIDEPRESSANTI		
Paroxetine 20 mg darba kuljum Sertraline 50 mg darba kuljum Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ L-użu flimkien ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Jekk jingħataw antidepressanti flimkien ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, il-mod li bih huwa rrakkomandat li dan għandu jsir huwa titrazzjoni tal-antidepressant abbażi ta' stima klinika tar-rispons tal-antidepressant. Barra dan, il-pazjenti li qegħdin fuq doża stabbli ta' dawn l-antidepressanti, li jibdew trattament bi PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir, għadhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant. Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA 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-għoti ta' domperidone flimkien ma' PREZISTA intensifikat huwa kontraindikat.
ANTIFUNGALI		
Voriconazole	Ma ġiex studjat. Ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)	Voriconazole m'għandux jingħata ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ħlief jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole Clotrimazole	Ma ġiex studjat. PREZISTA 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 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)	Hija meħtieġa l-kawtela u hija rrakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-għoti tagħhom flimkien jkun 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 mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid l-esponiment għal colchicine. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tat-trattament b'colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi jew tal-fwied jekk ikun meħtieġ trattament bi PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied colchicine ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa kontraindikat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doži wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	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' PREZISTA u artemether/lumefantrine tista' tintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża; madankollu, minħabba ż-żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin Rifapentine	Ma ġewx studjati. Rifapentine u rifampicin huma indutturi qawwija ta' CYP3A u ntwerew li jikkawżaw tnaqqis kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' impedituri ta' protease oħra, li jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza (induzzjoni tal-enzima CYP450). Waqt provi biex jingħeleb it-tnaqqis fl-esponiment billi tiżdied id-doża ta' impedituri ta' protease oħra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.	It-taħlita ta' rifapentine u PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhijiex irrakkomandata. It-taħlita ta' rifampicin u PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C_{min}** ↑ ND rifabutin C_{max}** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% **total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-*O*-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' PREZISTA/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) b'żieda ta' madwar 10 darbiet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-*O*-desacetylrifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-*O*-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 PREZISTA 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' PREZISTA 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 tiġi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi uffiċjali dwar it-trattament xieraq tat-tuberkuloži f'pazjenti infettati bl-HIV. Fuq bażi tal-profil ta' sigurtà ta' PREZISTA/ritonavir, iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-preżenza ta' rifabutin ma tinħtieġx aġġustament fid-doża ta' PREZISTA/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.
ANTINEOPLASTIĊI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine Everolimus Irinotecan	Ma ġewx studjati. PREZISTA 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' PREZISTA 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 wieħed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. L-għoti fl-istess waqt ta' everolimus jew irinotecan u PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat.
ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. PREZISTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti fl-istess waqt ta' PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir u quetiapine hu kontraindikat 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. PREZISTA 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' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. L-għoti fl-istess waqt ta' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u lurasidone, pimozide jew sertindole huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
IMBLOKKATURI TAR-RIĊETTURI β		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ma ġewx studjati. PREZISTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi tar-riċetturi β fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA jingħata flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi β. Għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur β.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Ma ġewx studjati. PREZISTA 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' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosterojdi 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-imnieħer (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 sistemiċi tal-kortikosterojdi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħibed man-nifs jew li jingħata minn ġol-imnieħer. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumiex magħurfa. Kortikosterojdi oħra: l-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	L-użu flimkien ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u kortikosterojdi (ir-rotot kollha tal-għoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti sistemiċi tal-koritkosterojdi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenali. L-għoti flimkien ma' kortikosterojdi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rrakkomandat ħlief jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjat għal effetti sistemiċi tal-kortikosterojdi. Kortikosterojdi 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' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u PREZISTA 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' PREZISTA u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata.
ANTIVIRALI LI JAĦDMU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)		
impedituri tal-protease NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)	L-użu ta' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuwiex rrakkomandat li tagħti PREZISTA intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
PRODOTTI TAL-ĦXEJJEX		
St John's Wort *(Hypericum perforatum)*	Ma ġiex studjat. St John's Wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum)* (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jkun diġà qed jieħu 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 jżdied 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' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkomitanti ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin 10 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↑ 3-4 drabi aktar atorvastatin C_{min} ↑ ≈5.5-10 drabi aktar atorvastatin C_{max} ↑ ≈2 drabi aktar [#]darunavir/ritonavir	Meta l-għoti ta' atorvastatin u PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa mixtieq, huwa rrakkommandat 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 ħames darbiet aktar dehret f’sottosett limitat ta’ individwi	Meta jkun meħtieġ l-għoti ta’ pravastatin flimkien ma’ PREZISTA mogħti ma’ doża baxxa ta’ ritonavir, 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 *data* publikata b’darunavir/ritonavir	Meta jkun meħtieġ l-għoti ta’ rosuvastatin flimkien ma’ PREZISTA mogħti ma’ doża baxxa ta’ ritonavir, 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.
SUSTANZI OĦRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbażi ta’ konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta’ CYP3A)	L-għoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H_2		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA 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-immunosoppresanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma’ PREZISTA mogħti flimkien ma’ doża baxxa ta’ ritonavir. (inibizzjoni ta’ CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-mediċina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-għoti tagħhom flimkien. L-użu flimkien ta’ everolimus u PREZISTA mogħti flimkien ma’ doża baxxa ta’ ritonavir mhuwiex irrakkomandat.
AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINĠIBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta’ salmeterol u darunavir mogħti flimkien ma’ doża baxxa ta’ ritonavir jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet ta’ salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta’ salmeterol u PREZISTA 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' PREZISTA/ritonavir. Madankollu, jista' jkun hemm bżonn doża ogħla ta' methadone meta jingħata b'mod konkomitanti għal perjodu itwal ta' żmien minħabba induzzjoni tal-metaboliżmu permezz ta' ritonavir. Għalhekk sorveljanza klinika hija rrakomandata minħabba 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 ġietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' PREZISTA/ritonavir iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rrakkomandata.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analżeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta PREZISTA intensifikat 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 PREZISTA jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku minħabba 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-estroġenu jingħataw flimkien ma' PREZISTA u doża baxxa ta' ritonavir. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estroġeni bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estroġenu.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikat.

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' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	L-għoti ta' avanafil u PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' impedituri oħra ta' PDE-5 għat-trattament ta' anormalità erettili ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' PREZISTA mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir 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.
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-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' PREZISTA 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-għoti ta' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' PREZISTA u doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat
IMPEDTURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jingħata flimkien ma' impedituri 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-għoti flimkien ma' PREZISTA/ritonavir jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. *Data* minn użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease, tissuġġerixxi żieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ klinku meta PREZISTA jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi. Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva (ICU – *intensive care unit*) jew post jixbhu, li jiżgura sorveljanza klinika mill-qrib u mmaniġġar 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. PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' triazolam jew midazolam orali huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Midazolam (orali) Triazolam		
TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikat.
MEDIĊINI UROLOĠIĊI		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

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

[†] L-effikaċja u s-sigurtà tal-użu ta' PREZISTA 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 treddigħ

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittieħed 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 ħziena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

PREZISTA 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.

Treddigħ
Ma huwiex magħruf jekk darunavir jgħaddix fil-ħalib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-ħalib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/ġurnata) wassal għal tossiċità tal-frieħ.

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

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-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

Fis-96 ġimgħa ta' analiżi, il-profil ta' sigurtà ta' PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel kien jixbah lil dak li jidher bi PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu diġà ħadu trattament qabel minbarra t-tqalligħ 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 oħra ta' sigurtà fil-192 ġimgħa ta' analiżi f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel li kellhom medja ta' tul ta' trattament bi PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ta' 162.5 ġimgħat.

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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/,000 sa < 1/100), rari (≥ 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
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
mhux komuni	herpes simplex

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
mhux komuni	trombożitopenija, newtropenija, anemija, lewkopenija
rari	żieda fl-għadd ta' eosinofili
Disturbi fis-sistema immuni	
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensittività eċċessiva (għall-mediċina)
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
mhux komuni	ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jistimula it-tirojde fid-demm
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	dijabete mellitus, ipertrigliserajdimja, iperkolesterolimja, iperlipidimja
mhux komuni	gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, ipergliċemija, reżistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-aptit, polidipsja, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm
Disturbi psikjatriċi	
komuni	insomnja
mhux komuni	depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl-irqad, ħolm mhux normali, ħmar il-lejl, tnaqqis fil-libido
rari	stat konfużjonali, bidla fil-burdata, irrikwitezza
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni	uġigħ ta' ras, newropatija periferali, sturdament
mhux komuni	letarġija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, ħeddla ta' rqad
rari	sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faża tal-irqad
Disturbi fl-għajnejn	
mhux komuni	iperimija konġuntivali, għajn xotta
rari	disturb tal-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
mhux komuni	vertigo
Disturbi fil-qalb	
mhux komuni	infart miokardijaku, angina pectoris, QT ta' l-elettrokardjogram imtawwal, takikardija
rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
mhux komuni	qtugħ ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma

rari	rinorea
Disturbi gastrointestinali	
komuni ħafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligħ, uġigħ fl-addome, żieda fl-amylase fid-demm, dispepsja, nefħa fl-addome, gass
mhux komuni	pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite bl-afte, taqligħ, ħalq xott, nefħa fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, żieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali
rari	stomatite, rimettar bid-demm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
komuni	żieda fl-alanine aminotransferase
mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatożi epatika, epatomegalija, żieda fit-transaminase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubin fid-demm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm, żieda fil- gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	anġjoedima, raxx mifrux, dermatite allerġika, 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 maghruf	nekroliżi epidermali tossika, reazzjoni akuta ta' bżieżaq b'materja mifruxa
Disturbi muskolu-skeltriki u tat-tessuti konnettivi	
mhux komuni	mijalġja, ostjonekrożi, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli, artralġja, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm
rari	ebusija muskoloskeletika, artrite, ebusija tal-ġog
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitiażi, żieda fil-kreatinina fid-demm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
rari	tnaqqis fit-tneħħija renali tal-kreatinina
rari	nefropatija tal-kristalli§
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
mhux komuni	disfunzjoni tal-erezzjoni, ġinekomastja

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
komuni	astenja, għeja
mhux komuni	deni, uġigħ fis-sider, edima periferali, telqa' mingħajr sinjali ta' mard, tħoss is-sħana, irritabbiltà, uġigħ, kserożi
rari	tkexkix ta' bard, ma tħossokx normali, kserożi

§ 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 jittieħdu 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, irrispettivament mill-kawżalità, ġie osservat b'mod iktar komuni b'korsijiet li kien fihom PREZISTA/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom PREZISTA/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr PREZISTA/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 metaboliċi
Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet muskoluskeletriċi
Żieda f'CPK, uġigħ fil-muskoli, mijosite u rarament rabdomajaloż ġew irrappurtati bl-użu ta' l-Impedituri ta' Protease, partikolarment meta jittieħdu flimkien ma' l-NRTIs.

Każijiet ta' osteonekroż 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'immunodefiċjenza serja fil-bidu tat-trattement 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 PREZISTA 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 rċivew PREZISTA 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 rċevew pilloli ta' PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1).

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra
Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ
Fost 1,968 pazjent li kienu ħadu trattament qabel u li kienu qed jirċievu PREZISTA 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 rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' PREZISTA jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' għajnuna 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 x 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/monoċiti 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 darunavir (medda: 23-50 darba) kellhom fihom bejn 2 u 4 sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku fil-ġene protease. Is-suxxettibbiltà mnaqqsa għal darunavir tal-virusis li fiġġew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tiġi spjegata bl-iżvilupp ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

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-PREZISTA 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- EC_{50} (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 suxxettibiltà mnaqqsa, iżolati b'FC > 40 huma reżistenti (ara Riżultati kliniċi).

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

L-aktar rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV reżistenti huma osservati f'pazjenti li qatt ma ħadu 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 Ġimgħa 192	ODIN Ġimgħa 48		TITAN Ġimgħa 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	PREZISTA/ 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 ċċensurat 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 PREZISTA ta' 400 mg u 800 mg jew suspensjoni orali ta' 100 mg/ml.

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

L-evidenza tal-effikaċja tat-trattment bi PREZISTA 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 PREZISTA 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-Teħid tat-trattament (OBR) li jikkonsisti f'mill-anqas 2 antiretrovirali (NRTIs flimkien ma l-NNRTIs jew mingħajrhom).

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

TITAN			
Effetti	PREZISTA/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-diferenza fil- % tar-rispons

[c] NC=F

Fit-48 ġimgħa in-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku bi PREZISTA/ritonavir, definit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' < 400 kopja/ml u < 50 ta' HIV-1 RNA fil-plażma, intwera (fil-marġini 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' PREZISTA/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-Faża III li tqabbel PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti infettati bl- HIV-1 li diġà ħadu ART b'testijiet li jeżaminaw reżistenza ġenotipka li ma wrew l-ebda RAMs (i.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) għal drunavir u b' eżami li juri HIV-1 RNA > 1,000 kopja/ml. L-analiżi tal-effikaċa huwa bbażat fuq 48 ġimgħa ta' trattament (ara t-tabella t'hawn taħt). Iż-żewġ fergħat użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-teħid tat-trattament (OBR) ta' ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Riżultati	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum + OBR N=294	PREZISTA/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 taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10^6/L)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

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

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

[d] Differenza fil-medji

[e] Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

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

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10^6/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 PREZISTA mogħti flimkien ma' ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) ma' grupp ta' kontroll li qed jirċievu skeda ta' għoti ta' dożi ta' PIs magħzula mill-investigatur f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li qabel kienu fallew aktar minn skeda waħda ta' għoti ta' dożi 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 taħt turi *data* ta' effikaċja tat-48 ġimgħa u s-96 ġimgħa mill-analiżi miġbura flimkien mill-provi *POWER* 1 u *POWER* 2.

Tagħrif miġbur minn POWER 1 u POWER 2						
	Ġimgħa 48			Ġimgħa 96		
Riżultati	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum n=131	Kontroll n=124	Differenza fit-trattament	PREZISTA/ 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 ġimgħa ta' trattament fil-provi *POWER* uriet effikaċja antiretrovirali u benefiċċju immunoloġiku li nżammu.

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

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'taqsam mar-riferenza) intwerew li kienu fattur ta' tbassir għall-effetti viroloġiċi.

Proporzjon (%) ta' pazjenti b'rispons (HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fl-24 ġimgħa) għal PREZISTA 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-ġimgħa 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-PREZISTA/ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V jew L89V)

[b] drabi ta' bidla fl-EC_{50}

[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 PREZISTA pilloli ta' 400 mg u 800 mg jew PREZISTA 100 mg/ml suspensjoni orali.

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' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fi 80 pazjent tifel/tifla infettati b' HIV-1 li diġà ħadu trattament b'ART qabel li għandhom minn 6 snin sa 17-il sena u li jiżnu mill-anqas 20 kg. Dawn il-pazjenti rċievew PREZISTA/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 log_{10} 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 minħabba intolleranza għas-soluzzjoni orali ta' ritonavir (eż. jistmellu t-togħma) tħallew jaqilbu għal formulazzjoni ta' kapsuli. Mill-44 pazjent li kienu qed jieħdu soluzzjoni orali ta' ritonavir, 27 qalbu għal formulazzjoni ta' kapsula ta' 100 mg u ħadu aktar mid-doża ta' ritonavir ibbażata fuq il-piż mingħajr tibdil fis-sigurtà osservata.

DELPHI	
Riżultati fit-48 ġimgħa	PREZISTA/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 kompliex 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%) reġgħu lura għal li kienu u 7 (8.8%) pazjenti ma rrispondewx għat-trattament.

Pazjenti pedjatriċi mill-età ta' 3 sa < 6 snin b'esperjrnza ta' ART
Il-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' PREZISTA/ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn f'21 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 li kienu diġà ħadu 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' Faži II, open-label ***ARIEL***. Il-pazjenti rċivew kors ta' trattament darbtejn kuljum ibbażat fuq il-piż, pazjenti li jiżnu minn 10 kg sa < 15 kg irċivew darunavir/ritonavir 25/3 mg/kg darbtejn kuljum, u pazjenti li jiżnu minn 15 kg sa < 20 kg irċivew 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 PREZISTA/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	PREZISTA/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 stmat fi prova klinika ta' 36mara tqila (18 f'kull fergħa) waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala, u wara t-twelid. Ir-rispons viroloġiku nżamm matul il-perjodu tal-istudju fiż-żewġ fergħat. Ma seħħet l-ebda trasmissjoni mill-omm għat-tarbija fit-trabi li twieldu lill-31 individwa li baqgħu fuq it-trattament antiretrovirali sal-ħlas. Ma kien hemm l-ebda sejbiet ġodda rilevanti b'mod kliniku dwar sigurtà meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' darunavir/ritonavir f'individwi adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-tagħrif 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 ogħla 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 ogħla 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 ogħla 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-ogħla konċentrazzjoni ta' darunavir fil-plażma fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir ġeneralment tintlaħaq fi żmien 2.5 – 4.0 sigħat.

Il-bijodisponibiltà 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-bijodisponibiltà relattiva ta' darunavir fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir hija 30% anqas meta mqabbla ma' teħid ma' l-ikel. Għalhekk il-pilloli PREZISTA għandhom jittieħdu ma' ritonavir u ma' l-ikel. It-tip ta' ikel ma jaffetwax l-esponiment għal darunavir.

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

Wara amministrazjoni fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' darunavir waħdu kien ta' 88.1 ± 59.0 l (Medja ± SD) u żdied għal 131 ± 49.9 l (Medja ± 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 metaboliżmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat estensivament mis-sistema epatika CYP u kważi esklusivament mill-isożima CYP3A4. Prova ta' ^{14}C-darunavir f'voluntiera b'saħħithom uriet li l-maġġoranza ta' radjuattività fil-plażma wara doża waħda ta' 400/100 mg darunavir ma' ritonavir kienet minħabba s-sustanza attiva oriġinali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metaboliżmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

Eliminazzjoni
Wara doża ta' 400/100 mg ^{14}C-darunavir ma' ritonavir, bejn wieħed u ieħor 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta' ^{14}C-darunavir setgħet tinġabar lura mill-ipurgar u l-awrina, rispettivament. L-ammont ta' darunavir mhux mibdul kien ta' bejn wieħed u ieħor 41.2% u 7.7% tad-doża amministrata fl-ippurgar u fl-awrina rispettivament. Il-*half-life* terminali ta' eliminazzjoni ta' darunavir kienet bejn wieħed u ieħor ta' 15-il siegħa meta kien flimkien ma' ritonavir. It-tneħħija ta' darunavir waħdu (150 mg) wara amministrazzjoni fil-vina u fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir kienet ta' 32.8 l/siegħa u 5.9 l/siegħa rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Il-farmakokinetiċi ta' darunavir flimkien ma' ritonavir li ttieħed 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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum irriżulta f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma dak miksub f'adulti li rċevew PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum. Għalhekk l-istess dożaġġ darba kuljum jista' jintuża f'adolexxenti 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 x 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 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 dożaġġi abbażi tal-piż wasslu għal esponiment għal darunavir li kien kumparabbli ma' dak li nkiseb fl-adulti li kienu qed jirċievu PREZISTA/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' dożi abbażi tal-piż ta' PREZISTA/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 x 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
Analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex konsiderevolment differeni fil-medda ta' l-eta'(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
Analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni uriet esponiment ftit 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'^{14}C-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'doži multipli ta' PREZISTA 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 imwaħħla mal-proteini kienu bejn wieħed u ieħor 55% (Child-Pugh Klassi A) u 100% (Child-Pugh Klassi B) ogħla rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iż-żieda m'hijiex magħrufa għalhekk PREZISTA 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-teħid 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, minħabba żieda fil-proporzjon mhux marbut ta' darunavir waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid.

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

[a] n=11 għal $AUC_{12\text{-il siegħa}}$

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta'darunavir/ritonavir bid-doża ta' 800/100 mg darba kuljum bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	**It-tieni trimestru tat-tqala (n=17)**	**It-tielet trimestru tat-tqala (n=15)**	**Wara t-twelid (6 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
$AUC_{24\text{ siegħa}}$, ng.siegħa/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C_{min}, ng/ml[a]	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}, $AUC_{12\text{-il siegħa}}$ u C_{min} ta' darunavir totali kienu 28%, 26% u 17% inqas, rispettivament meta mqabbla ma' wara t-twelid; waqt it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri ta' C_{max}, $AUC_{12\text{-il siegħa}}$ u C_{min} għal darunavir totali kienu 18%, 16% inqas u 2% ogħla, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

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

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

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

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

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija ta' l-epatoċiti, vakwolazzjoni, żieda fl-enzimi tal- fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir wasslet għal żieda żgħira fl-effett fuq il-parametri taċ-ċelluli ħomor, tal-fwied, u tat-tirojde u żieda fl-inċidenza ta' fibrożi 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' teratoġeniċità 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 infetħu l-għajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieħ li wrew ir-rispons għall-ħasda fil-15-il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieħ għas-sustanza attiva mill-ħalib u/jew tossiċità ta' l-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażagħ li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità ogħla b'konvulżjonijiet f'xi wħud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment ogħla milli fil-firien adulti wara dożi komparabbli f'mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t-23 jum ta' ħajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx ta' l-anqas parti minnha, kienet minħabba l-immaturità ta' l-enżemi li jimmetabolizzaw il-mediċina fl-annimali żgħażagħ. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament ma ġew innutati fil-firien żgħażagħ li ngħataw doża ta' 1,000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500mg/kg (doża ripetuta) mill-età ta' 23 sa 50 ġurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma' dawk osservati f'firien adulti.

Minħabba inċertezzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-demm u l-moħħ u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, PREZISTA 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. Dożi kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u dożi ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-inċidenzi ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx żieda statistikament sinifikanti ta' kwalunkwe neoplażmu beninn jew malinn 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-ogħla dożi ittestjati, l-esponimenti sistemiċi (ibbażati fuq l-AUC) għal darunavir kienu bejn 0.4 darbiet u 0.7 darbiet (ġrieden) u 0.7 darbiet u darba aktar (fil-firien) meta mqabbla ma' 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-kliewi ġew osservati fil-ġrieden (nefrożi) 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b'rita
Qalba tal-pillola
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone

Magnesium stearate

Rita ta’ barra tal-pillola
Poly(vinyl alcohol) – parzjalment idrolizzat
Macrogol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc

PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b’rita
Qalba tal-pillola
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone
Magnesium stearate

Rita ta’ barra tal-pillola
Poly(vinyl alcohol) – parzjalment idrolizzat
Macrogol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc

PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b’rita
Qalba tal-pillola
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone
Magnesium stearate

Rita ta’ barra tal-pillola
Poly(vinyl alcohol) – parzjalment idrolizzat
Macrogol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc
Sunset yellow FCF (E110)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b’rita
Flixkun opak abjad tal-plastik polyethylene ta’ densità għolja (HDPE), flixkun ta’ 160 ml li fih 480 pillola, magħluq b’għatu tal-polypropylene (PP) li ma’ jinfetaħx mit-tfal.
Daqs ta’ pakkett ta’ flixkun wieħed.

PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b’rita
Flixkun opak abjad tal-plastik polyethylene ta’ densità għolja (HDPE), flixkun ta’ 160 ml li fih 240 pillola, magħluq b’għatu tal-polypropylene (PP) li ma’ jinfetaħx mit-tfal.

Daqs ta’ pakkett ta’ flixkun wieħed.

PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b’rita
Flixkun opak abjad tal-plastik polyethylene ta’ densità għolja (HDPE), flixkun ta’ 160 ml li fih 60 pillola, magħluq b’għatu tal-polypropylene (PP) li ma’ jinfetaħx mit-tfal.
Daqs ta’ pakkett ta’ flixkun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull prodott mediċinali mhux użat jew materjal ta 'skart għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b’rita
EU/1/06/380/005

PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b’rita
EU/1/06/380/004

PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b’rita
EU/1/06/380/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta’ Frar 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta’ Settembru 2013

10. DATA TA’ REVIŻJONI 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

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b'rita
PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).
Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 0.834 mg sunset yellow FCF (E110).

PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola miksija b'rita.
Pillola oranġjo ċara b'forma ovali ta' 19.1 mm, imnaqqxa b'"400MG" fuq naħa waħda u "TMC" fuq in-naħa l-oħra.

PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b'rita
Pillola miksija b'rita.
Pillola ħamra skura b'forma ovali ta' 20.0 mm, imnaqqxa b'"800" fuq naħa waħda u "T" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

PREZISTA, 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-immunodefiċjenza (HIV-1).

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

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

- qatt ma ħadu trattament b'antiretrovirali (ART), qabel (ara sezzoni 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+ ≥ 100 ċelluli x 10^6/L fil-plażma. Meta wieħed jiddeċiedi li jibda trattament bi PREZISTA f'pazjenti bħal dawn li jkunu diġà ħadu trattament b'ARTqabel ittestjar ġenotipiku għandu jservi ta' gwida għall-użu ta' PREZISTA (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 PREZISTA, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija

biex ma jbiddlux 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-mediċini li jintużaw flimkien miegħu skont jekk il-prodott jiġix intensifikat b'ritonavir jew cobicistat (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

Pożoloġija
PREZISTA għandu dejjem jingħata mill-ħalq flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir li jservi ta' intensifikatur farmakokinetiku u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra. Is-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott ta' cobicistat jew ritonavir skont il-każ, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament bi PREZISTA. 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.

PREZISTA hu disponibbli wkoll bħala suspensjoni orali għall-użu f'pazjenti li mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli PREZISTA (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal PREZISTA suspensjoni orali).

Pazjenti adulti li qatt ma ħadu ART
L-iskeda ta' għoti rakkomandata hija ta' doża ta' 800 mg darba kuljum li jittieħed flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew ritonavir 100 mg darba kuljum mal-ikel. Il-pilloli PREZISTA 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 rrakkomandati huma kif ġej:
- Għal adulti li jkunu diġà ħadu trattament b'ART qabel mingħajr reżistenza għal darunavir assoċjata ma' mutazzjonijiet (DRV-RAMs)* u li għandhom < 100,000 kopja/ml ta' HIV-1 RNA u għadd ta' ċelluli CD4+ ≥ 100 ċelluli x 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 PREZISTA 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 rrakkomandata hija ta' 600 mg darbtejn kuljum mogħtija ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum mal-ikel. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tas-suspensjoni orali 100 mg/ml u l-pilloli ta' 75 mg, 150 mg jew 600 mg ta' PREZISTA.

* 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 jittieħdu mal-ikel jew 800 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum li jittieħdu mal-ikel (f'pazjenti adolexxenti ta' 12-il sena u aktar). Jistgħu jintużaw pilloli ta' PREZISTA 400 mg u 800 mg biex tinbena l-iskeda tad-doża ta' 800 mg li tingħata darba kuljum. Id-doża ta' cobicistat li għandha tintuża ma' PREZISTA 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' PREZISTA 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 10^6/L (ara sezzjoni 4.1) tista' tintuża skeda ta' 800 mg darba kuljum b'100 mg ritonavir darba kuljum mal-ikel jew 800 mg darba kuljum b'150 mg cobicistat darba kuljum li

jittieħdu mal-ikel (f'pazjenti adolexxenti ta' 12-il sena u aktar). Il-pilloli PREZISTA 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' PREZISTA fi tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadha ma ġietx determinata s'issa.

- Fil-pazjenti kollha l-oħra li għandhom esperjenza ta' ART jew kemm-il darba testijiet tal-ġenotip HIV-1 mhumiex disponibbli, l-iskeda tad-doża rakkomandata tinsab fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' PREZISTA 100 mg/ml suspensjoni orali, u l-pillola ta' 75 mg, 150 mg, u 600 mg.

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

Parir dwar dożi li jinqabżu
F'każ li tinqabeż doża ta' PREZISTA 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' PREZISTA 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 ħa l-mediċina, għandha tittieħed doża oħra ta' PREZISTA flimkien ma' cobicistat jew ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk pazjent jirremetti wara aktar minn 4 sigħat minn meta jkun ħa l-mediċina, il-pazjent ma jkollux bżonn jieħu doża oħra ta' PREZISTA flimkien ma' cobicistat jew ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>

Persuni akbar fl-età
Informazzjoni limitata hija disponibbli f'din il-popolazzjoni u għalhekk PREZISTA 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, PREZISTA 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 ogħla għal darunavir u jġagħal il-profil ta' sigurtà tiegħu jkompli jiħżien. Għalhekk, PREZISTA m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju (Child-Pugh Klassi Ċ) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika
PREZISTA m'għandux jintuża fi tfal
- li jkollhom anqas minn 3 snin, minħabba tħassib dwar is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3), jew,
- li jkollhom piż tal-ġisem anqas minn 15-il kg, peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma ġietx stabbilita b'għadd suffiċjenti ta' pazjenti (ara sezzjoni 5.1).

PREZISTA li jittieħed ma' cobicistat m'għandux jintuża fi tfal b'età minn 3 snin sa 11-il sena li jiżnu < 40 kg minħabba 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 ta' PREZISTA 400 u 800 mg mhumiex tajbin għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Hemm disponibbli formolazzjonijiet oħra, ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal PREZISTA 75 mg, 150 mg, 600 mg pilloli u 100 mg/ml suspensjoni orali.

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Trattament fl-istess waqt bi kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali li ġejjin minħabba 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).
- Indutturi qawwija ta' CYP3A bħal rifampicin u l-preparazzjonijiet magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*). L-għoti tagħhom flimkien huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir u cobicistat fil-plażma, li jista' jwassal għal telf ta' effett terapewtiku u żvilupp possibbli ta' reżistenza (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tapplika għal darunavir intensifikat b'cobicistat, mhux meta jkun intensifikat b'ritonavir:
- Darunavir intensifikat b'cobicistat huwa aktar sensittiv għal induzzjoni b'CYP3A minn darunavir intensifikat b'ritonavir. L-użu flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikat, minħabba 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 ħafna 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 bħal dawn li l-konċentrazzjonijiet għoljin tagħhom fil-plażma huma assoċjati ma' ġrajjiet 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 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.

PREZISTA 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 PREZISTA.

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

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

Pazjenti li diġà ħadu trattament b'ART qabel– għoti ta' doża darba kuljum
PREZISTA 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 ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 x 10^6/L (ara sezzjoni 4.2). Kombinazzjonijiet mal-aħjar skedi ta' għoti ta' dożi 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 mhumiex B (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjoni pedjatrika
PREZISTA mhuwiex rrakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi li għandhom anqas minn 3 snin jew li l-piż tal-ġisem taghhom huwa anqas minn 15-il kg (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

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

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

Anzjani
Minħabba li teżisti informazzjoni limitata dwar l-użu ta' PREZISTA f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, għandu jkun hemm attenzjoni meta PREZISTA jiġi ammministrat lill-pazjenti akbar fl-età, li tirrifletti il-frekwenza ogħla 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 imseħbin ma' deni u/jew livelli ta' transaminases li jogħlew, kienu rrappurtati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symtoms) u s-Sindrome ta' Sevens-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' bżieżaq b'materja mifruxa. PREZISTA għandu jitwaqqaf immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġigħ fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selħiet fil-ħalq, konġunktivite, 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 PREZISTA/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' pazjenti li jkunu qed jirċievu PREZISTA/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr PREZISTA (ara sezzjoni 4.8).

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

Tossiċità fil-fwied
Epatite ikkaġunata minn mediċina (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) kienet irrappurtata bi PREZISTA. 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 PREZISTA/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 PREZISTA 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, ċirrożi, jew f'pazjenti li diġà kellhom livelli għoljin ta' transaminases qabel ma nbeda t-trattament, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' trattament bi PREZISTA użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir.

Jekk ikun hemm evidenza ta' disfunzjoni tal-fwied ġdida jew li tmur għall-agħar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod sinifikanti u/jew sintomi bħal għeja, anoressija, tqalligħ, suffejra, awrina skura, sensittività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw PREZISTA 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' PREZISTA ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard serju tal-fwied u għalhekk PREZISTA huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku serju. Minħabba żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħal mal-proteini fil-plażma, PREZISTA 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. Minħabba li darunavir u ritonavir jeħlu ħafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitneħħew b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demm jew id-dijalisi tal-peritonew. Għalhekk m'hemm bżonn ta' l-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doży 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 minħabba inibizzjoni ta' sekrezzjoni tal-kreatinina mit-tubuli. Dan għandu jitqies jekk darunavir ma' cobicistat jingħata lill-pazjenti li fihom l-istima tat-tneħħija tal-kreatinina tintuża għal aġġustamenti fid-doży 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-kliewi 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 emartrożi 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 suġġerita relazzjoni kawżali, għalkemm il-mod ta' kif jaħdem għadu ma ġiex spjegat. Il-pazjenti morda bl-emofilja għandhom, għalhekk, ikunu jafu bil-possibbiltà ta' żieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metaboliċi
Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett 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 glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekroży
Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġejja minn ħafna fatturi (inkluż l-użu ta' kortikosterojd, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosoppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), każijiet ta' osteonekroży 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 uġigħijat 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' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jurux sintomi jew opportunistiċi li jkun għad fadal li tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji jew sintomi li jaggravaw. Reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati li jiġru b'mod tipiku fl-ewwel ftit gimgħat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati jew fokali u pnewmonja ikkawżata minn *Pneumocystis*

jirovecii (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammtorji 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 PREZISTA amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

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

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

Intensifikatur farmakokinetiku u mediċini oħra użati flimkien miegħu
Darunavir jkollu profili differenti ta' interazzjoni skont jekk is-sustanza hijiex intensifikata b' ritonavir jew cobicistat:
- Darunavir intensifikat b'cobicistat huwa aktar sensittiv għal induzzjoni minn CYP3A: għalhekk l-użu ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3), u l-użu flimken ma' indutturi ħfief sa moderati ta' CYP3A mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' darunavir/ritonavir u darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A bħal lopinavir/ritonavir, rifampicin u prodotti magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's Wort, *Hypericum perforatum*, huwa kontraindikat (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 ġimagħtejn ta' trattament b'darunavir/cobicistat, b'mod partikolari jekk id-doża ta' kwalunkwe prodott mediċinali li qed jingħata miegħu ġew titrati jew aġġustati waqt l-użu ta' ritonavir bħala farmakoinensifikatur. F'dawn il-każijiet jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-mediċina mogħtija flimkien miegħu.

Efavirenz flimkien ma' PREZISTA intensifikat jista' jwassal għal C_{min} ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz għandu jintuża flimkien ma' PREZISTA, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doża ta' PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum. Ara s-Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott għall-pilloli PREZISTA 75 mg, 150 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).

Il-pilloli PREZISTA fihom sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjoni allerġika.

Il-pilloli PREZISTA 400 mg u 800 mg fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

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

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jista' jkun differenti skont jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala farmakointensifikatur. Ir-rakkomandazzjonijiet mogħtija għall-użu ta' darunavir flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jista' għalhekk ikun differenti skont jekk darunavir jiġix intensifikat b'ritonavir jew cobicistat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), u hija meħtieġa l-kawtela wkoll matul l-ewwel darba li tingħata 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-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi fil-plażma u konsegwenza ta' dan dik ta' darunavir, li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku u żvilupp possibbli ta' 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-għoti 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-konċentrazjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. L-għoti 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-għoti 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-għoti flimkien ta' darunavir/cobicistat ma' prodotti mediċinali li huma indutturi qawwija ta' CYP3A (eż. St. John's Wort, rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, u phenytoin) huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi ħfief jew moderati ta' CYP3A (eż. efavirenz, etravirine, nevirapine, fluticasone, u bosentan) mhuwiex irrakkomandat (ara t-tabella ta' interazzjoni taħt).

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

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

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

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

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

Studju kliniku bl-użu ta' taħlita ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati miċ-ċitokromi CYP2C9, CYP2C19 u CYP2D6 urew żieda fl-attività ta' CYP2C9 u CYP2C19 u impediment fl-attività ta' CYP2D6 fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir, li tista' tkun attribwita għall-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament immetabolizzati minn CYP2D6 (bħal flecainide, propafenone, metoprolol) tista' twassal għal żieda ta' konċentrazzjonjiet 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 ma' prodotti mediċinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C9 (bħal warfarin) u

CYP2C19 (bħal methadone) tista' twassal għal esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

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

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

Prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati minn darunavir intensifikat b'cobicistat
Ir-rakkomadazzjonijiet 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 jinduċix CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Għal aktar informazzjoni dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Tabella ta' interazzjoni
Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

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

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk jintużax ritonavir jew cobicistat bħala intensifikatur farmakokinetiku. Darunavir jista' għalhekk ikollu rakkomadazzjonijiet 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, ħlief jekk ikun indikat b'mod speċifiku. Għal aktar informazzjoni dwar cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

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

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

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

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRAJN		
Eżempji ta' prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	**Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)**	**Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien**
ANTIRETROVIRALI HIV		
Impedituri ta' integrase strand transfer		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C_{24h} ↓ 38% dolutegravir C_{max} ↓ 11% darunavir ↔* * Bl-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' *data* farmakokinetika storika	PREZISTA intensifikat u dolutegravir jistaw jintużaw mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir	Xi studji kliniċi jissuġġerixxu 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. PREZISTA intensifikat u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Impedituri ta' nucleo(s/t)ide reverse transcriptase (NRTIs)		
Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C_{min} ND didanosine C_{max} ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↔ darunavir C_{max} ↔	PREZISTA intensifikat u didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojt, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li PREZISTA 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-kliewi tista' tkun indikata meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġa għandhom mard sistemiku jew tal-kliewi, jew f'pazjenti li qed jieħdu sustanzi nefrotossiċi. PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat inaqqas 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' PREZISTA intensifikat.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rottot 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 PREZISTA inensifikat.	PREZISTA intensifikat jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża. PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat inaqqas 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/t)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 PREZISTA mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz. Efavirenz flimkien ma' PREZISTA/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' PREZISTA/ritonavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' dożi ta' PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4). L-għoti flimkien ma' PREZISTA 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} ↔	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u etravirine 200 mg darbtejn kuljum jista' jingħata mingħajr aġġustamenti fid-doża. L-għoti flimkien ma' PREZISTA 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)	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża. L-għoti flimkien ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine 150 mg darba kuljum	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C_{min} ↑ 178% rilpivirine C_{max} ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 11% darunavir C_{max} ↔	PREZISTA intensifikat u rilpivirine jistaw jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.

Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – mingħajr l-għoti addizzjonali ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom[†]		
Atazanavir 300 mg darba kuljum	atazanavir AUC ↔ atazanavir C_{min} ↑ 52% atazanavir C_{max} ↓ 11% [#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir 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	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' atazanavir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża. PREZISTA 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' PREZISTA 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. PREZISTA 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 tħallat saquinavir ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. PREZISTA 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).

Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-għoti ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom †		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum Lopinavir/ritonavir 533/133.3 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 ↔ 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	Minħabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, doži xierqa tat-taħlita ma ġewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' PREZISTA intensifikat u t-taħlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
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' PREZISTA intensifikat.
ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR α1		
Alfuzosin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' alfuzosin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANESTETIKU		
Alfentanil	Ma ġiex studjat. Il-metaboliżmu ta' alfentanil huwa medjat permezz ta' CYP3A, u fil-fatt jista' jiġi impedit minn PREZISTA intensifikat.	L-użu flimkien ma' PREZISTA intensifikat jista' jeħtieġ li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tieħu fit-tul jew li ddum ma sseħħ.
ANTIANĠINA/ANTIARRITMIĊI		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Ma ġewx studjati. PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat. L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Digoxin Doża waħda ta’ 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C_{min} ND digoxin C_{max} ↑ 29% (↑ digoxin x’aktarx minn impediment ta’ P-gp)	Minħabba li digoxin għandu indiċi terapewtiku strett, huwa rrakkomandat 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 PREZISTA 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’ PREZISTA/ritonavir. (↑ clarithromycin minn impediment ta’ CYP3A u x’aktarx minn impediment ta’ P-gp)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma’ PREZISTA intensifikat. Għal pazjenti b’indeboliment tal-kliewi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott ta’ clarithromycin għad-doża rrakkomandata.
ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS		
Apixaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-għoti ta’ PREZISTA intensifikat flimkien ma’ dawn l-antikoagulanti jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta’ CYP3A u/jew P-gp)	L-użu ta’ PREZISTA 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.

Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C_{max} ↑ 64% <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C_{max} ↑ 22% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum:</u> 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' PREZISTA/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' PREZISTA/cobi.
Ticagrelor	Fuq bażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ticagrelor (CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-glycoprotein).	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Ma ġewx studjati. L-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.	L-għoti ta' clopidogrel flimkien ma' PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlits oħra li ma jiġux affettwatai minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġiex studjat. Konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat.	Huwa rrakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata ma' PREZISTA intensifikat.
ANTIKONVULŻIVI		
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)	PREZISTA mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' dawn il-mediċini. L-użu ta' dawn il-mediċini ma' PREZISTA/cobicistat huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Carbamazepine 200 mg darbtejn kuljum	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C_{min} ↑ 54% carbamazepine C_{max} ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir C_{min} ↓ 15% darunavir C_{max} ↔	Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal PREZISTA/ritonavir. Jekk hemm ħtieġa li PREZISTA/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' PREZISTA/ritonavir. L-użu ta' carbamazepine ma' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' clonazepam.
ANTIDEPRESSANTI		
Paroxetine 20 mg darba kuljum Sertraline 50 mg darba kuljum Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	paroxetine AUC ↓ 39% paroxetine C_{min} ↓ 37% paroxetine C_{max} ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔ sertraline AUC ↓ 49% sertraline C_{min} ↓ 49% sertraline C_{max} ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↓ 6% #darunavir C_{max} ↔ B'kuntrast ma' din id-*data* għal PREZISTA/ritonavir, PREZISTA/cobicistat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A). L-użu ta' PREZISTA intensifikat u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Jekk jingħataw antidepressanti flimkien ma' PREZISTA intensifikat, il-mod li bih huwa rrakkomandat li dan għandu jsir huwa titrazzjoni tal-antidepressant abbażi ta' stima klinika tar-rispons tal-antidepressant. Barra dan, il-pazjenti li qegħdin fuq doża stabbli ta' dawn l-antidepressanti li jibdew trattament bi PREZISTA intensifikat, għadhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant. Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.
ANTIDIJABETIĊI		
Metformin	Ma ġiex studjat. Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' metformin fil-plażma. (inibizzjoni ta' MATE1)	Sorveljanza b'attenzjoni tal-pazjent u aġġustament tad-doża ta' metformin huwa rrakkomandat f'pazjenti li qed jieħdu PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat. (ma japplikax għal PREZISTA mogħti flimkien ma' ritonavir)

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

ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin Rifapentine	Ma ġewx studjati. Rifapentine u rifampicin huma indutturi qawwija ta' CYP3A u ntwerew li jikkawżaw tnaqqis kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' impedituri ta' protease oħra, li jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza (induzzjoni tal-enzima CYP450). Waqt provi biex jingħeleb it-tnaqqis fl-esponiment billi tiżdied id-doża ta' impedituri ta' protease oħra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.	It-taħlita ta' rifapentine u PREZISTA intensifikat mhijiex irrakkomandata. It-taħlita ta' rifampicin u PREZISTA intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	rifabutin AUC[**] ↑ 55% rifabutin C_{min}[**] ↑ ND rifabutin C_{max}[**] ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C_{min} ↑ 68% darunavir C_{max} ↑ 39% [**]total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-*O*-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' PREZISTA/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) b'żieda ta' madwar 10 darbiet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-*O*-desacetylrifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (mediċina oriġinali + il-metabolit 25-*O*-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 PREZISTA 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' PREZISTA 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 tiġi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi uffiċjali dwar it-trattament xieraq tat-tuberkuloži f'pazjenti infettati bl-HIV. Fuq bażi tal-profil ta' sigurtà ta' PREZISTA/ritonavir, iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-preżenza ta' rifabutin ma tinħtieġx aġġustament fid-doża ta' PREZISTA/ritonavir. Fuq bażi ta' mmudellar farmakokinetiku, dan it-tnaqqis ta' 75% fid-dożaġġ japplika wkoll jekk il-pazjenti jirċievu rifabutin f'doži li mhumiex ta' 300 mg/kuljum. L-għoti flimkien ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat u rifabutin, mhuwiex irrakkomandat.

ANTINEOPLASTIĊI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Ma ġewx studjati. PREZISTA 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' PREZISTA intensifikat li jwassal għall-possibbiltà ta' żieda fil-każijiet avversi li s-soltu jkunu assoċjati ma' dawn is-sustanzi. Għandu jkun hemm attenzjoni meta wieħed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' PREZISTA intensifikat.
Everolimus Irinotecan		L-użu flimkien ta' everolimus jew irinotecan u PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI		
Quetiapine	Ma ġiex studjat. PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti fl-istess waqt ta' PREZISTA intensifikat u quetiapine hu kontraindikat peress li jista' jżid it-tossiċità 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. PREZISTA 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' PREZISTA intensifikat. L-għoti flimkien ta' PREZISTA intensifikat u lurasidone, pimozide jew sertindole huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
IMBLOKKATURI TAR-RIĊETTURI β		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Ma ġewx studjati. PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi tar-riċetturi β fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6)	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi β. Għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur β.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Ma ġewx studjati. PREZISTA intensifikat jista' jkun mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Sorveljanza klinika tal-effetti terapewtiċi u avversi hija rrakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat.

KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosterojdi 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-imnieħer (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 sistemiċi tal-kortikosterojdi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħibed man-nifs jew li jingħata minn ġol-imnieħer. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumiex magħurfa. Kortikosterojdi oħra: l-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	L-użu flimkien ta' PREZISTA intensifikat ma' kortikosterojdi (ir-rotot kollha tal-għoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti sistemiċi tal-koritkosterojdi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenali. L-għoti flimkien ma' kortikosterojdi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rrakkomandat ħlief jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjat għal effetti sistemiċi tal-kortikosterojdi. Kortikosterojdi 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' PREZISTA intensifikat.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u PREZISTA 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' PREZISTA u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata. L-għoti flimkien ta' PREZISTA mogħti flimkien ma' cobicistat u bosentan mhuwiex irrakkomandat.
ANTIVIRALI LI JAĦDMU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)		
impedituri tal-protease NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	PREZISTA intensifikat jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)	L-użu ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuwiex rrakkomandat li tagħti PREZISTA intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.

PRODOTTI TAL-ĦXEJJEX		
St John's Wort *(Hypericum perforatum)*	Ma ġiex studjat. St John's Wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir jew il-farmakointensifkaturi tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)	PREZISTA intensifikat m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum)* (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jkun diġà qed jieħu 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 jżdied 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' PREZISTA intensifikat. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkomitanti ta' PREZISTA intensifikat mogħti flimkien ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikat (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-għoti ta' atorvastatin u PREZISTA intensifikat huwa mixtieq, huwa rrakkommandat 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 ħames darbiet aktar dehret f'sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-għoti ta' pravastatin flimkien ma' PREZISTA 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 *data* 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-għoti ta' rosuvastatin flimkien ma' PREZISTA 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.
SUSTANZI OĦRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		

Lomitapide	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H_2		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C_{min} ↔ #darunavir C_{max} ↔	PREZISTA 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-immunosoppresanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-mediċina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-għoti tagħhom flimkien. L-użu flimkien ta' everolimus u PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINĠIBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u PREZISTA 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, PREZISTA/cobicistat jista' iżid il-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma (ara l-SmPC ta' cobicistat).	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' PREZISTA 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 minħabba 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 ġietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rrakkomandata.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi PREZISTA intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analżeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta PREZISTA intensifikat jingħata ma' dawn l-analżeġiċi.

KONTRAĊETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum) Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 darba kuljum	drospirenone AUC ↑ 58%[€] drospirenone C_{min} ND[€] drospirenone C_{max} ↑ 15%[€] ethinylestradiol AUC ↓ 30%[€] ethinylestradiol C_{min} ND[€] ethinylestradiol C_{max} ↓ 14%[€] [€] b'darunavir/cobicistat 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	Meta PREZISTA jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku minħabba l-possibbiltà ta' iperkalemja. Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estroġenu jingħataw flimkien ma' PREZISTA intensifikat. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estroġeni bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estroġenu.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikat.
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' PREZISTA flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Il-kombinazzjoni ta' avanafil u PREZISTA intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' impedituri oħra ta' PDE-5 għat-trattament ta' anormalità erettili ma' PREZISTA intensifikat għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakkommandata 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 PREZISTA 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' PREZISTA intensifikat. 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-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' PREZISTA intensifikat mhuwiex irrakkomandat.

IMPEDTURI TAL-POMPA TAL-PROTON		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	[#]darunavir AUC ↔ [#]darunavir C_{min} ↔ [#]darunavir C_{max} ↔	PREZISTA intensifikat jista' jingħata flimkien ma' impedituri 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-għoti flimkien ma' PREZISTA intensifikat jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini.	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta PREZISTA intensifikat jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi.
	Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. *Data* minn użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease, tissuġġerixxi żieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma. [#]	Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' PREZISTA intensifikat, dan għandu jsir f'qasam tal-kura intensiva (ICU – *intensive care unit*) jew post jixbhu, li jiżgura sorveljanza klinika mill-qrib u immaniġġar mediku xieraq f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jitqies aġġustament fid-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
Midazolam (orali) Triazolam		PREZISTA intensifikat flimkien ma' triazolam jew midazolam orali huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-għoti ta' PREZISTA intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikat.
MEDIĊINI UROLOĠIĊI		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

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

[†] L-effikaċja u s-sigurtà tal-użu ta' PREZISTA 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 treddigħ

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta tittieħed 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 ħziena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

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

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

Treddigħ
Ma huwiex magħruf jekk darunavir jgħaddix fil-ħalib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-ħalib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/ġurnata) wassal għal tossiċità tal-frieħ.

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

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-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

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

Fis-96 ġimgħa ta' analiżi, il-profil ta' sigurtà ta' PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel kien jixbah lil dak li jidher bi PREZISTA/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu diġà ħadu trattament qabel minbarra t-tqalligħ 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 oħra ta' sigurtà fil-192 ġimgħa ta' analiżi f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel li kellhom medja ta' tul ta' trattament bi PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ta' 162.5 ġimgħat.

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 ġimgħa. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li ġew irrappurtati kienu dijarea (28%), nawsja (23%), u raxx (16%). Reazzjonijiet avversi serji huma diabetes mellitus, sensittività eċċessiva (għall-mediċina), sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, raxx u rimettar.

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

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi
Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/,000 sa < 1/100), rari (≥ 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
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
mhux komuni	herpes simplex
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
mhux komuni rari	trombożitopenija, newtropenija, anemija, lewkopenija żieda fl-għadd ta' eosinofili
Disturbi fis-sistema immuni	
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensittività eċċessiva (għall-mediċina)
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
mhux komuni	ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jistimula it-tirojde fid-demm
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni mhux komuni	dijabete mellitus, ipertrigliserajdimja, iperkolesterolimja, iperlipidimja gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, ipergliċemija, reżistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-aptit, polidipsja, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm
Disturbi psikjatriċi	
komuni mhux komuni rari	insomnja depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl-irqad, ħolm mhux normali, ħmar il-lejl, tnaqqis fil-libido stat konfużjonali, bidla fil-burdata, irrikwitezza
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni	uġigħ ta' ras, newropatija periferali, sturdament
mhux komuni rari	letarġija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, ħeddla ta' rqad sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faża tal-irqad
Disturbi fl-għajnejn	
mhux komuni rari	iperimija konġuntivali, għajn xotta disturb tal-vista

Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
mhux komuni	vertigo
Disturbi fil-qalb	
mhux komuni	infart miokardijaku, angina pectoris, QT ta' l-elettrokardjogram imtawwal, takikardija
rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
mhux komuni	qtugħ ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
rari	rinorea
Disturbi gastrointestinali	
komuni ħafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligħ, uġigħ fl-addome, żieda fl-amylase fid-demm, dispepsja, nefħa fl-addome, gass
mhux komuni	pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite bl-afte, taqligħ, ħalq xott, nefħa fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, żieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali
rari	stomatite, rimettar bid-demm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
komuni	żieda fl-alanine aminotransferase
mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatożi epatika, epatomegalija, żieda fit-transaminase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubin fid-demm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm, żieda fil- gamma-glutamyltransferase
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	anġjoedima, raxx mifrux, dermatite allerġika, 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' bżieżaq b'materja mifruxa

Disturbi muskoluskeltriċi u tat-tessuti konnettivi	
mhux komuni	mijalġja, ostjonekrożi, spażmi fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli, artralġja, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm
rari	ebusija muskoloskeletrika, artrite, ebusija tal-ġog
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitiażi, żieda fil-kreatinina fid-demm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
rari	tnaqqis fit-tneħija renali tal-kreatinina
rari	nefropatija tal-kristalli[§]
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
mhux komuni	disfunzjoni tal-erezzjoni, ġinekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
komuni	astenja, għejja
mhux komuni	deni, uġigħ fis-sider, edima periferali, telqa mingħajr sinjali ta' mard, tħoss is-sħana, irritabbiltà, uġigħ
rari	tkexkix ta' bard, ma tħossokx normali, kserożi

[§] 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".

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema immuni	
komuni	sensittività eċċessiva (għall-mediċina)
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	anoressija, dijabete mellitus, iperkolesterolemija, ipertrigliċeridemija, iperlipidemija
Disturbi psikjatriċi	
komuni	ħolm mhux normali
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni ħafna	uġigħ ta' ras
Disturbi gastrointestinali	
komuni ħafna	dijarea, nawsja
komuni	rimettar, uġigħ fl-addome, nefħa fl-addome, dispepsja, gass, żieda fil-livell tal-enzimi tal-frixa
mhux komuni	pankreatite akuta

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
komuni	żieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied
mhux komuni	epatite*, epatite ċitolitika*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
komuni ħafna	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura, raxx bil-ħakk, raxx mifrux u dermatite allerġika
komuni	anġjoedima, ħakk, urtikarja
rari	reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi *, sindrome ta' Stevens-Johnson*
mhux magħruf	nekroliżi tossika tal-epidermide*, reazzjoni akuta ta' bżieżaq b'materja mifruxa*
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
komuni	mijalġja
mhux komuni	osteonekrożi*
Disturbi renali u urinarji	
rari	nefropatija tal-kristalli*§
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
mhux komuni	ġinekomastja*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
komuni	għeja
mhux komuni	astenja
Investigazzjonijiet	
komuni	żieda fil-livell tal-kreatinina fid-demm

* dawn ir-reazzjonjiet 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 (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 jittieħdu aktar dożi. F'każijiet ta' reazzjoni qawwija fil-ġilda ara t-twissija f'sezzjoni 4.4. Fi prova b'fergħa waħda li investigat darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum u antiretrovirali oħra 2.2% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minħabba 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 PREZISTA/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom PREZISTA/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr PREZISTA/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 metaboliċi
Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

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

Każijiet ta' osteonekroži 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'immunodefiċjenza serja fil-bidu tat-trattement 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 ta' PREZISTA ma' ritonavir 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 PREZISTA 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 rċivew PREZISTA 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 rċevew pilloli ta' PREZISTA ma' doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1).

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra
Pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ
Fost 1,968 pazjent li kienu ħadu trattament qabel u li kienu qed jirċievu PREZISTA 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 rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' PREZISTA jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' għajnuna 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 x 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/monoċiti 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-ġene protease. Is-suxxettibbiltà mnaqqsa għal darunavir tal-virusis li fiġġew fl-esperiment ta' selezzjoni ma setgħetx tiġi spjegata bl-iżvilupp ta' dawn il-mutazzjonijiet tal-protease.

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-PREZISTA 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- EC_{50} (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 suxxettibiltà mnaqqsa, iżolati b'FC > 40 huma reżistenti (ara Riżultati kliniċi).

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

L-aktar rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV reżistenti huma osservati f'pazjenti li qatt ma ħadu 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 Ġimgħa 192	ODIN Ġimgħa 48		TITAN Ġimgħa 48
	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	PREZISTA/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	PREZISTA/ 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 ċċensurat 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 reżistenza għal PIs f'fallimenti viroloġiċi fil-punt finali tal-prova GS-US-216-130.

	GS-US-216-130 Ġimgħa 48	
	Pazjenti li qatt ma kienu ħadu 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 *data* 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 *data* ta' fenotip li juri reżistenza 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 $\log_{10}$ ta' RNA ta' HIV-1 mill-linja bażi u ≥ 50 kopja/ml fil-ġimgħa 8; reġgħu 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 $\log_{10}$ 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 rċivew 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 kellhom ġenotip li ma kien juri l-ebda RAMs għal darunavir u ≥ 1,000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 fil-plażma. It-tabella taħt turi d-*data* ta' effikaċja tal-analiżi tal-ġimgħa 48 mill-prova GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Riżultati fil-Ġimgħa 48	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 taċ-ċelluli CD4+[b] mill-linja bażi	+174	+102	+170

[a] Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

[b] Imputazzjoni ta' *Last Observation Carried Forward*

Effikaċja ta' PREZISTA 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' PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum hija bbażata fuq l-analiżi ta' *data* ta' 192 ġimgħa 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 PREZISTA/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 ġimgħa u tas-96 ġimgħa mill-prova *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Ġimgħa 48[a]			Ġimgħa 96[b]		
Effetti	PREZISTA/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fit-trattament (95% CI ta' differenza)	PREZISTA/ 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' ≥ 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 taċ-ċelluli CD4+ < 200 fil-linja ba¿i	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2)[d]	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2)[d]
B'għadd taċ-ċelluli CD4+ ≥ 200 fil-linja ba¿i	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-għadd taċ-ċelluli CD4+ mill-linja bażi (x 10^6/L)[e]	137	141		171	188	

[a] *Data* bbażata fuq l-analiżi fil-ġimgħa 48

[b] *Data* bbażata fuq l-analiżi fil-ġimgħa 96

[c] Imputazzjoni skont l-algoriżmu TLOVR

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

[e] Min ma kompliex 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 PREZISTA/ritonavir, iddefinit bħala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' RNA ta' HIV-1ta' < 50 kopja/ml fil-plażma, intwerew (fil-marġini ta' 12% ddefinit minn qabel għan-nuqqas ta' inferjorità) kemm għall-popolazzjonijiet b'Intenzjoni Li Tittratta (ITT) kif ukoll għal dawk li kienu ttrattati Skont Protokoll (OP) fl-analiżi ta' 48 ġimgħa. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati fl-analiżi tad-*data* fis-96 ġimgħa ta' trattament fil-prova *ARTEMIS*. Dawn ir-riżultati kienu sostnuti għal 192 ġimgħa ta' trattament fil-prova *ARTEMIS*.

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

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

ODIN			
Riżultati	PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum + OBR N=294	PREZISTA/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 taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10^6/L)[e]	108	112	-5[d] (-25; 16)

[a] Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

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

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

[d] Differenza fil-medji

[e] Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

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

PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10^6/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.

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' PREZISTA 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 rċevew PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma sustanzi antiretrovirali oħra. Ir-rispons viroloġiku kien infisser bħala tnaqqis fit-tagħnija virali ta' HIV-1 RNA ta' mill-inqas 1.0 $\log_{10}$ kontra l-linja bażi ta' riferiment.

DIONE	
Riżultati f'ġimgħa 48	PREZISTA/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-għadd 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 ugwali għal 0.

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

Riżultat viroloġiku f'adolexxenti li diġà ħadu ART qabel, soppressi b'mod viroloġiku f'ġimgħa 48	
GS-US-216-0128	
Riżultati f'Ġimgħa 48	Darunavir/cobicistat + mill-anqas 2 NRTIs (N=7)
RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL skont l-Approċ Snapshot tal-FDA	85.7% (6)
Medjan tal-perċentwal ta' bidla f'CD4+ mil-linja bażi[a]	-6.1%
Medjan ta' bidla fl-għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi [a]	-342 ċelluli/mm³

[a] L-ebda imputazzjoni (*data* osservata).

Għal riżultati addizzjonali ta' studji kliniċi f'pazjenti adulti u pedjatriċi li digà ħadu ART, ara s-Sommarju ta' Karatterisiċi tal-Prodott għal pilloli ta' PREZISTA 75 mg, 150 mg, jew 600 mg u suspensjoni orali ta' 100 mg/ml.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-tagħrif farmakokinetiċi ta' darunavir amministrat flimkien ma' cobicistat jew ritonavir, ġie evalwati f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment għal darunavir kien ogħla 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 ogħla 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 ogħla 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-proprjetajiet farmakokinetiċi ta' cobicistat, fittex fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

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

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

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

Wara amministrazjoni fil-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' darunavir waħdu kien ta' 88.1 ± 59.0 l (Medja ± SD) u żdied għal 131 ± 49.9 l (Medja ± 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 metaboliżmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat estensivament mis-sistema epatika CYP u kważi esklusivament mill-isożima CYP3A4. Prova ta' ^{14}C-darunavir f'voluntiera b'saħħithom uriet li l-maġġoranza ta' radjuattività fil-plażma wara doża waħda ta' 400/100 mg darunavir ma' ritonavir kienet minħabba s-sustanza attiva oriġinali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metaboliżmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika
Il-farmakokinetika ta' darunavir meta ngħata flimkien ma' ritonavir li ttieħed darbtejn kuljum f'74 pazjent tifel/tifla li kienu diġà ħadu trattament qabel, li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena u kienu jiżnu mill-anqas 20 kg, uriet li d-doża ta' PREZISTA/ritonavir mogħtija skont il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li jaqbel ma' dak fl-adulti li kienu qed jirċievu PREZISTA/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 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 PREZISTA/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 PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum irriżulta f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma dak miksub f'adulti li rċevew PREZISTA/ritonavir 800/100 mg darba kuljum Għalhekk l-istess dożaġġ darba kuljum jista' jintuża f'adolexxenti 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 x 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 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 dożaġġi abbażi tal-piż wasslu għal esponiment għal darunavir li kien kumparabbli ma' dak li nkiseb fl-adulti li kienu qed jirċievu PREZISTA/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' dożi abbażi tal-piż ta' PREZISTA/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 x 10^6/L ta' CD4+ (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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

[a] *Data* PK intensiva ta' Ġimgħa 24 minn individwi li rċivew DRV 800 mg + COBI 150 mg.

[b] *Data* PK intensiva ta' Jum 10 minn individwi li rċivew DRV 800 mg + COBI 150 mg.

[c] N=59 għal AUC_{tau} u C_{tau}.

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

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

Anzjani

Analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex konsiderevolment differeni fil-medda ta' l-eta'(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

Analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni uriet esponiment ftit 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'^{14}C-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'doži multipli ta' PREZISTA 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 imwaħħla mal-proteini kienu bejn wieħed u ieħor 55% (Child-Pugh Klassi A) u 100% (Child-Pugh Klassi B) ogħla rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iż-żieda m'hijiex magħrufa għalhekk PREZISTA 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-teħid 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, minħabba żieda fil-proporzjon mhux marbut ta' darunavir waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid.

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 600/100 mg darbtejn kuljum bħala parti minn kors 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 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=12)**
C_{max}, ng/ml	4,668 ± 1,097	5,328 ± 1,631	6,659 ± 2,364
$AUC_{12\text{-il siegħa}}$, ng.siegħa/ml	39,370 ± 9,597	45,880 ± 17,360	56,890 ± 26,340
C_{min}, ng/ml[b]	1,922 ± 825	2,661 ± 1,269	2,851 ± 2,216

[a] n=11 għal $AUC_{12\text{-il siegħa}}$

Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta'darunavir/ritonavir bid-doża ta' 800/100 mg darba kuljum bħala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid			
Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	**It-tieni trimestru tat-tqala (n=17)**	**It-tielet trimestru tat-tqala (n=15)**	**Wara t-twelid (6 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=16)**
C_{max}, ng/ml	4,964 ± 1,505	5,132 ± 1,198	7,310 ± 1,704
$AUC_{24\text{ siegħa}}$, ng.siegħa/ml	62,289 ± 16,234	61,112 ± 13,790	92,116 ± 29,241
C_{min}, ng/ml[a]	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}, $AUC_{12\text{-il siegħa}}$ 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% ogħla, 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.

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 bħala parti minn skeda antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid

Farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	**It-tieni trimestru tat-tqala (n=7)**	**It-tielet trimestru tat-tqala (n=6)**	**Wara t-twelid (6 ġimgħat-12-il ġimgħa) (n=6)**
C_{max}, ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
AUC_{24h}, ng.siegħa/mL	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
C_{min}, ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

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

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

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

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

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija ta' l-epatoċiti, vakwolazzjoni, żieda fl-enzimi tal- fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir wasslet għal żieda żgħira fl-effett fuq il-parametri taċ-ċelluli ħomor, tal-fwied, u tat-tirojde u żieda fl-inċidenza ta' fibrożi 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'

teratoġeniċità 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 infetħu l-għajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieħ li wrew ir-rispons għall-ħasda fil-15-il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieħ għas-sustanza attiva mill-ħalib u/jew tossiċità ta' l-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażagħ li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità ogħla b'konvulżjonijiet f'xi wħud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment ogħla milli fil-firien adulti wara dożi komparabbli f'mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t-23 jum ta' ħajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx ta' l-anqas parti minnha, kienet minħabba l-immaturità ta' l-enżemi li jimmetabolizzaw il-mediċina fl-annimali żgħażagħ. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament ma ġew innutati fil-firien żgħażagħ li ngħataw doża ta' 1,000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500mg/kg (doża ripetuta) mill-età ta' 23 sa 50 ġurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma' dawk osservati f'firien adulti.

Minħabba inċertezzi rigward ir-rata ta' żvilupp tal-barriera bejn id-demm u l-moħħ u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, PREZISTA 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. Dożi kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u dożi ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-inċidenzi ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx żieda statistikament sinifikanti ta' kwalunkwe neoplażmu beninn jew malinn 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-ogħla dożi ittestjati, l-esponimenti sistemiċi (ibbażati fuq l-AUC) għal darunavir kienu bejn 0.4 darbiet u 0.7 darbiet (ġrieden) u 0.7 darbiet u darba aktar (fil-firien) meta mqabbla ma' 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-kliewi ġew osservati fil-ġrieden (nefrożi) 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. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b'rita
Qalba tal-pillola
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone
Magnesium stearate

Rita ta’ barra tal-pillola
Poly(vinyl alcohol) – parzjalment idrolizzat
Macrogol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc
Sunset yellow FCF (E110)

PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b’rita
Qalba tal-pillola
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone
Magnesium stearate
Hypromellose

Rita ta’ barra tal-pillola
Poly(vinyl alcohol) – parzjalment idrolizzat
Macrogol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b’rita
Flixkun opak abjad tal-plastik polyethylene ta’ densità għolja (HDPE), flixkun ta’ 160 ml li fih 60 pillola, magħluq b’għatu tal-polypropylene (PP) li ma’ jinfetaħx mit-tfal.
Daqs ta’ pakkett ta’ flixkun wieħed.

PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b’rita
Flixkun opak abjad tal-plastik polyethylene ta’ densità għolja (HDPE), flixkun ta’ 75 ml li fih 30 pillola, magħluq b’għatu tal-polypropylene (PP) li ma’ jinfetaħx mit-tfal.
Daqs ta’ pakkett ta’ flixkun wieħed jew tliet fliexken f’kull kartuna.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull prodott mediċinali mhux użat jew materjal ta 'skart għandu jintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/06/380/003

PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b'rita
EU/1/06/380/007 - 30 pillola miksijin b'rita
EU/1/06/380/008 - 90 pillola miksijin b'rita (3 x 30)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Frar 2007
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Settembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

PREZISTA suspensjoni orali
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

PREZISTA pilloli
Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
L-Italja

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

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

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

C KUNDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN GĦAL SUSPENSJONI ORALI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 100 mg/ml suspensjoni orali
darunavir

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

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 100 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium methyl parahydroxybenzoate (E219).
Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni orali
Flixkun ta' 200 ml
Il-pakkett jinkludi pipetta ta' 6 ml tad-dożaġġ li fiha gradazzjonijiet ta' 0.2 ml.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Ċekċek il-flixkun bis-saħħa qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Tagħmlux fil-friġġ jew fil-friża. Evita l-espożizzjoni għal sħana eċċessiva.

Aħżen fil-pakkett oriġinali.

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/06/380/006

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prezista 100 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN GĦAL SUSPENSJONI ORALI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 100 mg/ml suspensjoni orali
darunavir

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

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 100 mg ta' darunavir (bħala ethanolate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium methyl parahydroxybenzoate (E219).
Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni orali
200 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Ċekċek il-flixkun bis-saħħa qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Tagħmlux fil-friġġ jew fil-friża. Evita l-espożizzjoni għal sħana eċċessiva.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/06/380/006

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA/TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg darunavir (bħala ethanolate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

480 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/06/380/005

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prezista 75 mg *(din tapplika biss għall-pakkett ta' barra)*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA/TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg darunavir (bħala ethanolate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

240 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/06/380/004

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prezista 150 mg *(din tapplika biss għall-pakkett ta' barra)*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA/TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg darunavir (bħala ethanolate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sunset yellow FCF (E110).

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/06/380/003

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prezista 400 mg *(din tapplika biss għall-pakkett ta' barra)*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA/TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir (bħala ethanolate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sunset yellow FCF (E110).

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pilloli miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/06/380/002

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prezista 600 mg *(din tapplika biss għall-pakkett ta' barra)*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA/TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir (bħala ethanolate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pilloli miksijin b'rita
90 pilloli miksijin b'rita (3 fliexken li fihom 30 pilloli kull wieħed)
Il-fliexken m'għandhomx jitqassmu individwalment.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

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

EU/1/06/380/007 - 30 pilloli miksijin b'rita
EU/1/06/380/008 - 90 pilloli miksijin b'rita (3 x 30)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

prezista 800 mg *(din tapplika biss għall-pakkett ta' barra)*

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

PREZISTA 100 mg/ml suspensjoni orali
darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu PREZISTA u għalxiex jintuża

X'inhu PREZISTA?
PREZISTA fih is-sustanza attiva darunavir. PREZISTA huwa mediċina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini imsejħa Impedituri ta' Protease. PREZISTA jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'ġismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?
PREZISTA jintuża għat-trattament ta' adulti infettati bl-HIV kif ukoll tfal infettati bl-HIV li jkollhom 3 snin u aktar, u li jkollhom piż tal-ġisem ta' mill-anqas 15-il kilogramm. (ara **Kif għandek tieħu PREZISTA**).

PREZISTA għandu jittieħed flimkien ma' doża baxxa ta' cobicistat jew ritonavir u mediċini oħra kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek liema taħlita ta' mediċini tkun l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PREZISTA

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

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini **kollha** li tieħu u dan jinkludi mediċini li jittieħdu mill-ħalq, man-nifs, b'injezzjoni jew jiġu applikati fuq il-ġilda.

Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin
Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal mediċina oħra.

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

Tikkombinax PREZISTA ma' prodotti li fihom St John's Wort *(Hypericum perforatum)*.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu PREZISTA

PREZISTA mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

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

F'pazjenti li jieħdu taħlita ta' PREZISTA 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 PREZISTA.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. PREZISTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata ta' l-HIV u storja ta' infezzjonjiet 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 minħabba 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 tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu 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, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekkk għandek **l-emofilja**. PREZISTA jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allerġika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonekroży (it-tessuti ta' l-għadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal–massa tal-ġisem ogħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekroży huma ebusija fil-ġogi, uġigħ (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
PREZISTA 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 PREZISTA.

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

Mediċini oħra u PREZISTA
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tieħu ma'** PREZISTA. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu '**Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**'

F'ħafna mill-każi PREZISTA jista' jittieħed flimkien ma' mediċini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. PREZISTA 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' mediċini oħrajn tinbidel. Għalhekk jekk jogħġbok dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' PREZISTA jistgħu jitnaqqsu jekk tieħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attakki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosterojd)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (mediċini biex jittrattaw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkuloży)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tieħu PREZISTA u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:
- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine*, *propafenone*, *timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estroġenu u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. PREZISTA jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. PREZISTA 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 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) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.
- *Kortikosterojdi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw allerġiji, 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-kortikosterojdi.
- *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 jittrattaw l-uġigħ)
- *Fesoterodine*, *solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minħabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' PREZISTA jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *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-uġigħ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex ttitratta 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' uġigħ 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. Għid lill-persuna li qed tieħu ħsieb il-kura ta'saħħtek dwar il-mediċini ***kollha*** li inti qed tieħu.

PREZISTA ma' ikel u xorb
Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieħu PREZISTA.'

Tqala u treddigħ
Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' ritonavir ħlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib.
Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' cobicistat.

Minħabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu jekk qed jirċievu PREZISTA.

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Tħaddimx magni jew issuqx jekk tħossok sturdut wara li tieħu PREZISTA.

PREZISTA suspensjoni orali fih sodium methyl parahydroxybenzoate. Din is-sustanza tista' tikkawża reazzjonijiet allerġiċi (li xi kultant jistgħu jdumu biex iseħħu).

PREZISTA fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull ml, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu PREZISTA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir mingħajr 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 mingħajr ma jordna dan it-tabib.

Doża għal tfal ta' 3 snin u aktar, li jiżnu mill-anqas 15-il kilogramma 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 u l-età tat-tifel/tifla (ara t-tabella taħt). Din id-doża m'għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 800 milligramma PREZISTA flimkien ma' 150 milligramma cobicistat jew100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib se jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu suspensjoni orali ta' PREZISTA u kemm għandhom jieħdu cobicistat (pillola) jew ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni).

Piż	Doża waħda ta' PREZISTA hija	Doża waħda ta' ritonavir[a] hija	Doża waħda ta' cobicistat hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	600 milligramma (6 millilitri)	100 milligramma (1.2 millilitri)	Toħodhiex
bejn 30 u 40 kilogramma	675 milligramma (6.8 millilitri)	100 milligramma (1.2 millilitri)	Toħodhiex

aktar minn 40 kilogramma	800 milligramma (8 millilitri)	100 milligramma (1.2 millilitri)	150 milligramma[b]

[a] soluzzjoni orali ta' ritonavir 80 milligramma f'kull millilitru

[b] it-tifel/tifla jrid ikollhom età ta' 12-il sena jew aktar

It-tifel jew it-tifla għandhom jieħdu PREZISTA kuljum u dejjem f'kombinazzjoni ma' 150 milligramma cobicistat jew 100 mg ta' ritonavir mal-ikel. PREZISTA ma jaġixxix tajjeb mingħajr cobicistat jew ritonavir u l-ikel. It-tifel jew it-tifla għandhom jieħdu ikla jew bukkun sa 30 minuta qabel ma jieħdu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta' ikel li jieħdu mhux importanti.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jiddeċiedi jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhomx jieħdu PREZISTA ma' cobicistat jew ritonavir.

Doża għal tfal ta' 3 snin u aktar, li jiżnu mill-anqas 15-il kilogramma li ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)
It-tabib se jaħdem id-doża t-tajba bbażata fuq il-piż u l-età 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 tiegħek. Din id-doża m'għandiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 600 milligrama PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma PREZISTA flimkien ma' 150 milligramma cobicistat jew 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu suspensjoni orali PREZISTA u kemm għandhom jieħdu cobicistat (pillola) jew ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni).

Għoti ta' doża darbtejn kuljum

Piż	Doża waħda ta' PREZISTA hija	Doża waħda ta' ritonavir[a] hija
bejn 15 u 30 kilogramma	380 milligramma (3.8 millilitri)	50 milligramma (0.6 millilitri)
bejn 30 u 40 kilogramma	460 milligramma (4.6 millilitri)	60 milligramma (0.8 millilitri)
iktar minn 40 kilogramma	600 milligramma (6 millilitri)	100 milligramma (1.2 millilitri)

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

Għoti ta' doża darba kuljum

Piż	Doża waħda ta' PREZISTA hija	Doża waħda ta' ritonavir[a] hija	Doża waħda ta' cobicistat hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	600 milligramma (6 millilitri)	100 milligramma (1.2 millilitri)	Toħodhiex
bejn 30 u 40 kilogramma	675 milligramma (6.8 millilitri)	100 milligramma (1.2 millilitri)	Toħodhiex
aktar minn 40 kilogramma	800 milligramma (8 millilitri)	100 milligramma (1.2 millilitri)	150 milligramma[b]

[a] soluzzjoni orali ta' ritonavir 80 milligramma f'kull millilitru

[b] it-tifel/tifla jrid ikollhom età ta' 12-il sena jew aktar

Istruzzjonijiet għat-tfal
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu PREZISTA dejjem ma' cobicistat jew ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr cobicistat jew ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu d-dożi xierqa ta' PREZISTA u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum jew PREZISTA u cobicistat darba kuljum. Jekk PREZISTA 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 PREZISTA mal-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.

Doża għall-adulti li qatt ma ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Id-doża tas-soltu ta' PREZISTA hi ta' 800 milligramma darba kuljum.

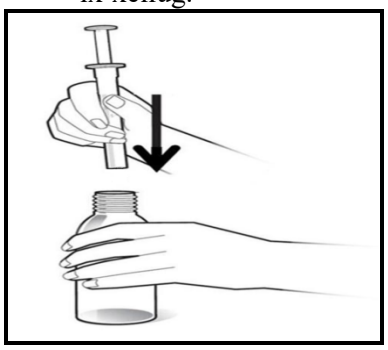
Inti trid tieħu PREZISTA kuljum u dejjem flimkien ma’ 150 milligramma ta’ cobicistat jew 100 milligramma ta’ ritonavir u mal-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem kif suppost mingħajr cobicistat jew ritonavir u l-ikel. Trid tiekol ikla jew ikla ħafifa fi żmien 30 minuta qabel ma tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta’ ikel mhuwiex importanti. Anki jekk tħossok aħjar, tiqafx tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Doża għall-adulti li ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Id-doża hija jew:
- 600 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ta’ ritonavir darbtejn kuljum.
  JEW
- 800 milligramma ta’ PREZISTA flimkien ma’ 150 milligramma ta’ cobicistat jew 100 milligramma ta’ ritonavir darba kuljum.

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

Istruzzjonijiet għall-adulti.
- Dejjem ħu PREZISTA flimkien ma’ cobicistat jew ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr cobicistat jew ritonavir.
- Ħu PREZISTA ma’ l-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta’ ikel m’huwiex importanti.

Istruzzjonijiet għall-użu
Uża l-pipetta tad-dożaġġ fornuta mal-pakkett biex tkejjel id-doża tiegħek bi preċiżjoni:
1. Ċekċek il-flixkun tajjeb qabel kull użu.
2. Iftaħ il-flixkun ta’ PREZISTA suspensjoni orali billi timbotta ’l isfel fuq l-għatu u ddawru lejn ix-xellug.



3. Daħħal il-pipetta tad-dożaġġ orali fornuta s’isfel ġol-flixkun.
4. Iġbed il-planġer sakemm in-naħa ta’ fuq tal-bettija jiltaqa’ mas-sinjal li jaqbel mad-doża li għaliha jkun tak riċetta l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.
5. Ħu d-doża ta’ PREZISTA. Poġġi t-tarf tal-pipetta tad-dożaġġ orali f’ħalqek. Agħfas fuq il-planġer tal-pipetta lejn il-ħalq, imbagħad ibla’.
6. Agħlaq il-flixkun bit-tapp wara li tużah, u aħżen PREZISTA suspensjoni orali kif indikat f’sezzjoni 5 hawn taħt.
7. Neħħi l-planġer minn mal-bettija tal-pipetta, laħlaħhom it-tnejn bl-ilma u ħallihom jinxfu fl-arja wara kull użu.
8. Poġġi l-pipetta tad-dożaġġ orali lura flimkien wara li tinxef u aħżinha mal-flixkun ta’ PREZISTA.

Tużax il-pipetta tad-dożaġġ għal kwalunkwe mediċini oħrajn.

Jekk tieħu PREZISTA aktar milli suppost
Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu PREZISTA
Jekk tieħu PREZISTA darbtejn kuljum u jekk tinnota **fi żmien 6 sigħat**, inti trid tieħu s-suspensjoni orali immedjatament. Dejjem ħudu ma’ ritonavir u ma’ l-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbeż id-doża li tkun suppost ħadt u ħu d-dożi li jkun imiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieħu PREZISTA darba kuljum u jekk tinnota **fi żmien 12-il siegħa**, inti trid tieħu s-suspensjoni orali immedjatament. Dejjem ħu ma' cobicistat jew ritonavir u l-ikel. Jekk tinnota **wara 12-il siegħa**, aqbeż id-doża u ħu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

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

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

Tiqafx tieħu PREZISTA mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek
Mediċini kontra l-HIV jistgħu jġgħaluk tħossok aħjar. Anke meta tħossok aħjar, tiqafx tieħu PREZISTA. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' 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'kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed 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 PREZISTA. 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 tiegħekdwar 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 (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligħ, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigħ, weġgħat, jew uġigħ u skumditá fuq il-lemin taħt il-kustilji.

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

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, uġigħ jew nefħa fl-addome, dispepsja, gass
- uġigħ ta' ras, għeja, sturdament, ngħas, titrix, tnemnim jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- uġigħ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat mgħaġġel,
- sensibbilità 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-imnieħer, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal- istonku, jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefħa 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
- uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefħa fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġigħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, 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, nefħa tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm 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 bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieħer inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġigħ fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi whud miċ-ċelluli bojod tad-demm 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' PREZISTA. Dawn huma:
- uġigħ, 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen PREZISTA

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.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Tagħmlux fil-friġġ jew fil-friża. Evita l-espożizzjoni għal sħana eċċessiva.
Aħżen fil-pakkett oriġinali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ 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 oħra

X'fih PREZISTA
- Is-sustanza attiva hi darunavir. Kull millitru fih 100 milligramma ta' darunavir (bħala ethanolate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose u carmellose sodium, citric acid monohydrate, sucralose, strawberry cream flavour, masking flavour, sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), hydrochloric acid (għal aġġustament tal-pH), ilma ppurifikat.

Kif jidher PREZISTA u l-kontenut tal-pakkett
Suspensjoni orali opaka ta' lewn ofwajt. Ipprovduta fi flixkun tal-ħġieġ ta' 200 ml ta' lewn safrani b'tapp tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u pipetta tad-dożaġġ orali ta' 6 ml tal-polyethylene (LDPE) b'densità baxxa bi gradazzjonijiet ta' 0.2 ml. L-għonq tal-flixkun hu mimli b'inforra tal-polyethylene (LDPE) ta' densità baxxa li jakkomoda l-pipetta tad-dożaġġ. Tużax il-pipetta tad-dożaġġ orali għal kwalunkwe mediċini oħrajn.
PREZISTA hu disponibbli wkoll bħala 75 milligramma, 150 milligramma, 400 milligramma, 600 milligramma u 800 milligramma pilloli miksija b'rita.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, il-Belġju

Manifattur
Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Il-Belġju

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

PREZISTA 75 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu PREZISTA u għalxiex jintuża

X'inhu PREZISTA?
PREZISTA fih is-sustanza attiva darunavir. PREZISTA huwa mediċina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini imsejħa Impedituri ta' Protease. PREZISTA jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'ġismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?
PREZISTA 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 mediċini antiretrovirali oħra.

PREZISTA għandu jittieħed flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u mediċini oħra kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek liema taħlita ta' mediċini tkun l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PREZISTA

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

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini **kollha** li tieħu u dan jinkludi mediċini li jittieħdu mill-ħalq, man-nifs, b'injezzjoni jew jiġu applikati fuq il-ġilda.

Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin
Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal mediċina oħra.

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

Tikkombinax PREZISTA ma' prodotti li fihom St John's Wort *(Hypericum perforatum)*.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu PREZISTA

PREZISTA mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

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

F'pazjenti li jieħdu taħlita ta' PREZISTA 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 PREZISTA.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. PREZISTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata ta' l-HIV u storja ta' infezzjonjiet 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 minħabba 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 tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu 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, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekkk għandek **l-emofilja**. PREZISTA jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allerġika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonekroży (it-tessuti ta' l-għadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal–massa tal-ġisem ogħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekroży huma ebusija fil-ġogi, uġigħ (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
PREZISTA 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 PREZISTA.

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

Mediċini oħra u PREZISTA
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tieħu ma'** PREZISTA. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu '**Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**'

F'ħafna mill-każi PREZISTA jista' jittieħed flimkien ma' mediċini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. PREZISTA 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' mediċini oħrajn tinbidel.Għalhekk jekk jogħġbok dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' PREZISTA jistgħu jitnaqqsu jekk tieħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attakki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosterojd)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (mediċini biex jittrattaw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkuloży)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tieħu PREZISTA u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:
- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine*, *propafenone*, *timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estroġenu u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. PREZISTA jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. PREZISTA 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 doża 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) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.
- *Kortikosterojdi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw allerġiji, 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-kortikosterojdi.
- *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 jittrattaw l-uġigħ)
- *Fesoterodine*, *solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minħabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' PREZISTA jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *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-uġigħ 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' uġigħ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex ttitratta 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 tieħu ħsieb il-kura ta'saħħtek dwar il-mediċini ***kollha*** li inti qed tieħu.

PREZISTA ma' ikel u xorb
Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieħu PREZISTA.'

Tqala u treddigħ
Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' ritonavir ħlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib.
Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' cobicistat.

Minħabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu jekk qed jirċievu PREZISTA.

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Tħaddimx magni jew issuqx jekk tħossok sturdut wara li tieħu PREZISTA.

PREZISTA fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu PREZISTA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u ritonavir mingħajr 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 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 taħt). Din id-doża m'għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 800 milligramma PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib se jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli PREZISTA u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni).

Piż	Doża waħda ta' PREZISTA 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 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 taħt). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-għoti 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 milligrama PREZISTA flimkien ma’ 100 milligrama ritonavir darbtejn kuljum jew
800 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli PREZISTA u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta’ qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta’ ppreskriva taħlita ta’ pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa.
PREZISTA suspensjoni orali hi disponibbli wkoll. It-tabib tiegħek se jistabbilixxi jekk il-pilloli PREZISTA jew is-suspensjoni orali humiex adattati għat-tifel/tifla.

Għoti ta’ doża darbtejn kuljum

Piż	Doża waħda hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	375 milligramma PREZISTA + 50 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
bejn 30 u 40 kilogramma	450 milligramma PREZISTA + 60 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
aktar minn 40 kilogramma*	600 milligramma PREZISTA + 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’ PREZISTA 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b’dawn il-pilloli ta’ 75 milligramma. Qawwiet oħra ta’ PREZISTA huma disponibbli.

Għoti ta’ doża darba kuljum

Piż	Doża waħda ta’ PREZISTA 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 għat-tfal
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu PREZISTA dejjem ma’ ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu d-dożi xierqa ta’ PREZISTA u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk PREZISTA 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 PREZISTA mal-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta’ ikel mhuwiex importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibilgħu il-pilloli ma’ xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.

Doża għall-adulti li qatt ma ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Inti tkun teħtieġ doża differenti ta’ PREZISTA li ma tistax tingħata b’dawn il-pilloli ta’ 75 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta’ PREZISTA.

Doża għall-adulti li ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Id-doża hija jew:
- 600 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum.
  JEW
- 800 milligramma PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli PREZISTA 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 ħu PREZISTA flimkien ma' ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- Filgħodu, ħu 600 milligramma PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Filgħaxija, ħu 600 milligramma PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Ħu PREZISTA ma' l-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel m'huwiex importanti.
- Ibla' l-pilloli ma' xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli PREZISTA 75 milligramma u 150 milligramma u 100 milligramma għal kull millilitru ta' suspensjoni orali ġew żviluppati għall-użu fit-tfal, iżda f'xi każijiet jistgħu jintużaw ukoll fl-adulti.

Kif tneħħi l-għatu li ma jinfetaħx mit-tfal

Il-flixkun tal-plastik jiġi b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:
- Agħfas l-għatu tal-plastik u bil-kamin l-isfel waqt li ddawwru n-naħa tax-xellug.
- Neħħi l-għatu miftuħ.

Jekk tieħu PREZISTA aktar milli suppost
Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu PREZISTA
Jekk tinduna **fi żmien 6 sigħat**, inti għandek tieħu l-pilloli immedjatament. Dejjem ħudhom ma' ritonavir u ma' l-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbeż id-doża li tkun suppost ħadt u ħu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

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

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

Tiqafx tieħu PREZISTA mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek
Mediċini kontra l-HIV jistgħu jġgħaluk tħossok aħjar. Anke meta tħossok aħjar, tiqafx tieħu PREZISTA. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' 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'kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed 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 PREZISTA. 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 tiegħekdwar 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 (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligħ, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigħ, weġgħat, jew uġigħ u skumdità fuq il-lemin taħt il-kustilji.

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

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, uġigħ jew nefħa fl-addome, dispepsja, gass
- uġigħ ta' ras, għeja, sturdament, ngħas, titrix, tnemnim jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- uġigħ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat mgħaġġel,
- sensibbilità 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-imnieħer, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal- istonku jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefħa 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
- uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefħa fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġigħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, 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, nefħa tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm 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 bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieħer inixxi

- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġigħ fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demm 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' PREZISTA. Dawn huma:
- uġigħ, 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen PREZISTA

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.

PREZISTA m'għandux bżonn kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ 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 oħra

X'fih PREZISTA
- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 75 milligramma ta' darunavir bħala ethanolate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha poly(vinyl alkoħol) – parzjalment idrolizzat, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), terra.

Kif jidher PREZISTA u l-kontenut tal-pakkett
Pillola bajda, b'forma ta' kapsula, miksija b'rita, li fiha TMC fuq naħa waħda u 75 fuq in-naħa l-oħra. 480 pillola fi flixkun tal-plastik.
PREZISTA huwa disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 150 milligramma, 400 milligramma, 600 milligramma u 800 milligramma u 100 milligramma kull millilitru suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, il-Belġju

Manifattur
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, l-Italja

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

PREZISTA 150 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu PREZISTA u għalxiex jintuża

X'inhu PREZISTA?
PREZISTA fih is-sustanza attiva darunavir. PREZISTA huwa mediċina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini imsejħa Impedituri ta' Protease. PREZISTA jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'ġismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?
PREZISTA 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 mediċini antiretrovirali oħra.

PREZISTA għandu jittieħed flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u mediċini oħra kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek liema taħlita ta' mediċini tkun l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PREZISTA

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

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini **kollha** li tieħu u dan jinkludi mediċini li jittieħdu mill-ħalq, man-nifs, b'injezzjoni jew jiġu applikati fuq il-ġilda.

Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin
Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal mediċina oħra.

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

Tikkombinax PREZISTA ma' prodotti li fihom St John's Wort *(Hypericum perforatum)*.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu PREZISTA

PREZISTA mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

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

F'pazjenti li jieħdu taħlita ta' PREZISTA 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 PREZISTA.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. PREZISTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata ta' l-HIV u storja ta' infezzjonjiet 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 minħabba 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 tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu 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, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekkk għandek **l-emofilja**. PREZISTA jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allerġika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonekroży (it-tessuti ta' l-għadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal–massa tal-ġisem ogħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekroży huma ebusija fil-ġogi, uġigħ (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
PREZISTA 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 PREZISTA.

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

Mediċini oħra u PREZISTA
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tieħu ma'** PREZISTA. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu '**Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**'

F'ħafna mill-każi PREZISTA jista' jittieħed flimkien ma' mediċini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. PREZISTA 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 tieħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' PREZISTA jistgħu jitnaqqsu jekk tieħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attakki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosterojd)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (mediċini biex jittrattaw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkuloży)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tieħu PREZISTA u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:
- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine*, *propafenone*, *timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estroġenu u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. PREZISTA jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. PREZISTA 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 doża 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) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.
- *Kortikosterojdi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw allerġiji, 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-kortikosterojdi.
- *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 jittrattaw l-uġigħ)
- *Fesoterodine*, *solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minħabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' PREZISTA jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *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-uġigħ)
- *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' uġigħ 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 tieħu ħsieb il-kura ta'saħħtek dwar il-mediċini ***kollha*** li inti qed tieħu.

PREZISTA ma' ikel u xorb
Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieħu PREZISTA.'

Tqala u treddigħ
Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' ritonavir ħlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' cobicistat.

Minħabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu jekk qed jirċievu PREZISTA.

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Tħaddimx magni jew issuqx jekk tħossok sturdut wara li tieħu PREZISTA.

PREZISTA fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu PREZISTA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u ritonavir mingħajr 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 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 taħt). Din id-doża m'għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 800 milligramma PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib se jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli PREZISTA u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni).

Piż	Doża waħda ta' PREZISTA 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 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 taħt). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-għoti 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 milligrama PREZISTA flimkien ma’ 100 milligrama ritonavir darbtejn kuljum jew
800 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli PREZISTA u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta’ qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta’ ppreskriva taħlita ta’ pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa.
PREZISTA suspensjoni orali hi disponibbli wkoll. It-tabib tiegħek se jistabbilixxi jekk il-pilloli PREZISTA jew is-suspensjoni orali humiex adattati għat-tifel/tifla.

Għoti ta’ doża darbtejn kuljum

Piż	Doża waħda hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	375 milligramma PREZISTA + 50 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
bejn 30 u 40 kilogramma	450 milligramma PREZISTA + 60 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
aktar minn 40 kilogramma*	600 milligramma PREZISTA + 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’ PREZISTA 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b’dawn il-pilloli ta’ 150 milligramma. Qawwiet oħra ta’ PREZISTA huma disponibbli.

Għoti ta’ doża darba kuljum

Piż	Doża waħda ta’ PREZISTA 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 għat-tfal
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu PREZISTA dejjem ma’ ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu d-dożi xierqa ta’ PREZISTA u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk PREZISTA 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 PREZISTA mal-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta’ ikel mhuwiex importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibilgħu il-pilloli ma’ xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.

Doża għall-adulti li qatt ma ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Inti tkun teħtieġ doża differenti ta’ PREZISTA li ma tistax tingħata b’dawn il-pilloli ta’ 150 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta’ PREZISTA.

Doża għall-adulti li ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Id-doża hija jew:
- 600 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum.
  JEW
- 800 milligramma PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli PREZISTA 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 ħu PREZISTA flimkien ma' ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- Filgħodu, ħu 600 milligramma PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Filgħaxija, ħu 600 milligramma PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir.
- Ħu PREZISTA mal-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel m'huwiex importanti.
- Ibla' l-pilloli ma' xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli PREZISTA 75 milligramma u 150 milligramma u 100 milligramma għal kull millilitru ta' suspensjoni orali ġew żviluppati għall-użu fit-tfal, iżda f'xi każijiet jistgħu jintużaw ukoll fl-adulti.

Kif tneħħi l-għatu li ma jinfetaħx mit-tfal

Il-flixkun tal-plastik jiġi b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:
- Agħfas l-għatu tal-plastik u bil-kamin l-isfel waqt li ddawwru n-naħa tax-xellug.
- Neħħi l-għatu miftuħ.

Jekk tieħu PREZISTA aktar milli suppost
Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu PREZISTA
Jekk tinduna **fi żmien 6 sigħat**, inti għandek tieħu l-pilloli immedjatament. Dejjem ħudhom ma' ritonavir u ma' l-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbeż id-doża li tkun suppost ħadt u ħu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

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

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

Tiqafx tieħu PREZISTA mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek
Mediċini kontra l-HIV jistgħu jġgħaluk tħossok aħjar. Anke meta tħossok aħjar, tiqafx tieħu PREZISTA. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' 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'kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed 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 PREZISTA. 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 tiegħekdwar 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 (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligħ, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigħ, weġgħat, jew uġigħ u skumdità fuq il-lemin taħt il-kustilji.

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

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, uġigħ jew nefħa fl-addome, dispepsja, gass
- uġigħ ta' ras, għeja, sturdament, ngħas, titrix, tnemnim jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- uġigħ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat mgħaġġel,
- sensibbilità 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-imnieħer, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal- istonku jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefħa 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
- uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefħa fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġigħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, 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, nefħa tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm 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 bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieħer inixxi

- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġigħ fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demm 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' PREZISTA. Dawn huma:
- uġigħ, 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen PREZISTA

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.

PREZISTA m'għandux bżonn kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ 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 oħra

X'fih PREZISTA
- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 150 milligramma ta' darunavir bħala ethanolate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha poly(vinyl alkoħol) – parzjalment idrolizzat, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), terra.

Kif jidher PREZISTA u l-kontenut tal-pakkett
Pillola bajda, b'forma ovali, miksija b'rita, li fiha TMC fuq naħa waħda u 150 fuq in-naħa l-oħra. 240 pillola fi flixkun tal-plastik.
PREZISTA huwa disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 75 milligramma, 400 milligramma, 600 milligramma u 800 milligramma u 100 milligramma/ml suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, il-Belġju

Manifattur
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, l-Italja

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

PREZISTA 400 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu PREZISTA u għalxiex jintuża

X'inhu PREZISTA?
PREZISTA fih is-sustanza attiva darunavir. PREZISTA huwa mediċina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini imsejħa Impedituri ta' Protease. PREZISTA jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'ġismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?
Il-pillola PREZISTA 400 milligramma tintuża għat-trattament ta' adulti u tfal (3 snin u aktar, tal-anqas b'piż tal-ġisem ta' 40 kilogramma) li huma infettati bl-HIV u
- li qatt ma kienu użaw mediċini antiretrovirali qabel.
- f'ċerti pazjenti li wżaw mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan).

PREZISTA għandu jittieħed flimkien ma' doża baxxa ta' cobicistat jew ritonavir u mediċini oħra ta' kontra l-HIV. It-tabib ser jiddiskuti miegħek liema kombinazzjoni ta' mediċini hija l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PREZISTA

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

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini **kollha** li tieħu u dan jinkludi mediċini li jittieħdu mill-ħalq, man-nifs, b'injezzjoni jew jiġu applikati fuq il-ġilda.

Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin
Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal mediċina oħra.

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

Tikkombinax PREZISTA ma' prodotti li fihom St John's Wort *(Hypericum perforatum)*.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu PREZISTA

PREZISTA mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

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

F'pazjenti li jieħdu taħlita ta' PREZISTA 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 PREZISTA.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. PREZISTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata ta' l-HIV u storja ta' infezzjonjiet 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 minħabba 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 tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu 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, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekkk għandek **l-emofilja**. PREZISTA jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allerġika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonekroży (it-tessuti ta' l-għadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal–massa tal-ġisem ogħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekroży huma ebusija fil-ġogi, uġigħ (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
PREZISTA 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 PREZISTA.

Tfal u adolexxenti
Il-pillola PREZISTA 400 milligramma mhux qegħda għall-użu fit-tfal li għandhom anqas minn 3 snin jew li jiżnu anqas minn 40 kilogramma.

Mediċini oħra u PREZISTA
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tieħu ma'** PREZISTA. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu '**Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**'

F'ħafna mill-każi PREZISTA jista' jittieħed flimkien ma' mediċini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. PREZISTA 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 tieħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' PREZISTA jistgħu jitnaqqsu jekk tieħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attakki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosterojd)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (mediċini biex jittrattaw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkuloży)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tieħu PREZISTA u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:
- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine*, *propafenone*, *timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estroġenu u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. PREZISTA jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. PREZISTA 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 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) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.
- *Kortikosterojdi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw allerġiji, 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-kortikosterojdi.
- *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 jittrattaw l-uġigħ)
- *Fesoterodine*, *solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minħabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' PREZISTA jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *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-uġigħ)
- *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' uġigħ 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. Għid lill-persuna li qed tieħu ħsieb il-kura ta'saħħtek dwar il-mediċini ***kollha*** li inti qed tieħu.

PREZISTA ma' ikel u xorb
Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieħu PREZISTA.'

Tqala u treddigħ
Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' ritonavir ħlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' cobicistat.

Minħabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu jekk qed jirċievu PREZISTA.

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Tħaddimx magni jew issuqx jekk tħossok sturdut wara li tieħu PREZISTA.

Il-pilloli PREZISTA fihom sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

PREZISTA fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu PREZISTA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir mingħajr 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 mingħajr ma jordna dan it-tabib.

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

Doża għal adulti li qatt ma ħadu trattament b'mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jiddetermina dan)
Id-doża tas-soltu ta' PREZISTA hija ta' 800 millgramma (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' PREZISTA) darba kuljum.
Inti għandek tieħu PREZISTA kuljum u dejjem tieħdu flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir u mal-ikel. PREZISTA ma' jistax jaħdem sewwa mingħajr cobicistat jew ritonavir u l-ikel. Inti għandek tiekol ikla jew xi ħaġa ħafifa 30 minuta qabel ma tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Istruzzjonijiet għall-adulti
- Ħu żewġ pilloli ta' 400 milligramma PREZISTA dejjem fl-istess ħin, darba kuljum.

- Dejjem ħu PREZISTA flimkien ma’ 150 milligramma ta’ cobicistat jew 100 milligramma ta’ ritonavir.
- Ħu PREZISTA mal-ikel.
- Ibla’ l-pilloli ma’ xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Ħu l-mediċini l-oħra tal-HIV li jintużaw flimkien ma’ PREZISTA u cobicistat jew ritonavir kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.
- PREZISTA 100 milligramma għal kull millilitru ta’ suspensjoni orali, ġie żviluppat għall-użu fit-tfal, iżda jista’ jintuża wkoll fl-adulti f’xi każijiet.

Doża għal adulti li diġà ħadu trattament b’mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jiddetermina dan)
Id-doża hija jew:
- 800 milligramma PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) flimkien ma’ 150 milligramma ta’ cobicistat jew 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
  JEW
- 600 milligramma PREZISTA 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 ħadux mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tal-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)
- Id-doża rakkomandata tas-soltu għal PREZISTA hija ta’ 800 milligramma (2 pilloli li fihom 400 mg ta’ PREZISTA jew pillola 1 li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) 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 PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta’ cobicistat darba kuljum.
  JEW
- 600 milligramma PREZISTA 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
- Ħu 800 milligramma PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola 1 li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) fl-istess ħin, darba kuljum, kuljum.
- Dejjem ħu PREZISTA flimkien ma’ 100 mg ritonavir jew 150 milligramma ta’ cobicistat.
- Ħu PREZISTA mal-ikel.
- Ibla’ l-pilloli ma’ xi xarba bħal ilma jew ħalib.
- Ħu l-mediċini oħra ta’ HIV li jintużaw ma’ PREZISTA u ritonavir jew cobicistat kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Kif tneħħi l-għatu li ma jinfetaħx mit-tfal

Il-flixkun tal-plastik jiġi b’għatu li ma jinfetaħx mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:
- Agħfas l-għatu tal-plastik u bil-kamin l-isfel waqt li ddawwru n-naħa tax-xellug.
- Neħħi l-għatu miftuħ.

Jekk tieħu PREZISTA aktar milli suppost
Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu PREZISTA
Jekk tinduna **fi żmien 12-il siegħa**, inti għandek tieħu l-pilloli immedjatament. Dejjem ħudhom ma' cobicistat jew ritonavir u mal-ikel. Jekk tinduna **wara 12-il sieġħa**, aqbeż id-doża li tkun suppost ħadt u ħu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

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

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

Tiqafx tieħu PREZISTA mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek
Mediċini kontra l-HIV jistgħu jġgħaluk tħossok aħjar. Anke meta tħossok aħjar, tiqafx tieħu PREZISTA. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' 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'kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed 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 PREZISTA. 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 tiegħekdwar 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 (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligħ, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigħ, weġgħat, jew uġigħ u skumditàfuq il-lemin taħt il-kustilji.

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

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, uġigħ jew nefħa fl-addome, dispepsja, gass

- uġigħ ta' ras, għeja, sturdament, ngħas, titrix, tnemnim jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- uġigħ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat mgħaġġel
- sensibbilità 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifgir tal-imnieħer, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal- istonku, jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefħa 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
- uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefħa fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġigħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, 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, nefħa tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm 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 bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieħer inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġigħ fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demm 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' PREZISTA. Dawn huma:
- uġigħ, 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen PREZISTA

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.

PREZISTA m'għandux bżonn kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ 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 oħra

X'fih PREZISTA
- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 400 milligramma ta' darunavir bħala ethanolate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha poly(vinyl alkoħol) – parzjalment idrolizzat, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), terra, sunset yellow FCF (E110).

Kif jidher PREZISTA u l-kontenut tal-pakkett
Pillola oranġjo ċara, b'forma ovali, miksija b'rita, li fiha TMC fuq naħa waħda u 400MG fuq in-naħa l-oħra. 60 pillola fi flixkun tal-plastik.
PREZISTA huwa disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 75 milligramma, 150 milligramma, 600 milligramma u 800 milligramma u 100 milligramma/millilitru suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, il-Belġju

Manifattur
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, l-Italja

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson Română SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

PREZISTA 600 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu PREZISTA u għalxiex jintuża

X'inhu PREZISTA?
PREZISTA fih is-sustanza attiva darunavir. PREZISTA huwa mediċina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini imsejħa Impedituri ta' Protease. PREZISTA jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'ġismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?
PREZISTA 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 mediċini antiretrovirali oħra.

PREZISTA għandu jittieħed flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u mediċini oħra kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek liema taħlita ta' mediċini tkun l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PREZISTA

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

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini **kollha** li tieħu u dan jinkludi mediċini li jittieħdu mill-ħalq, man-nifs, b'injezzjoni jew jiġu applikati fuq il-ġilda.

Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin
Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal mediċina oħra.

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

Tikkombinax PREZISTA ma' prodotti li fihom St John's Wort *(Hypericum perforatum)*.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu PREZISTA

PREZISTA mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

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

F'pazjenti li jieħdu taħlita ta' PREZISTA 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 PREZISTA.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. PREZISTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata ta' l-HIV u storja ta' infezzjonjiet 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 minħabba 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 tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu 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, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekkk għandek **l-emofilja**. PREZISTA jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allerġika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonekroży (it-tessuti ta' l-għadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal–massa tal-ġisem ogħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekroży huma ebusija fil-ġogi, uġigħ (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
PREZISTA 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 PREZISTA.

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

Mediċini oħra u PREZISTA
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tieħu ma'** PREZISTA. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu '**Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**'

F'ħafna mill-każi PREZISTA jista' jittieħed flimkien ma' mediċini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. PREZISTA 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 tieħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' PREZISTA jistgħu jitnaqqsu jekk tieħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attakki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosterojd)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (mediċini biex jittrattaw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkuloży)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tieħu PREZISTA u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:
- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine*, *propafenone*, *timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estroġenu u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. PREZISTA jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. PREZISTA 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 fit-tessuti tal-muskoli jista' jiżdied. 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) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.
- *Kortikosterojdi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw allerġiji, 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-kortikosterojdi.
- *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 jittrattaw l-uġigħ)
- *Fesoterodine*, *solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minħabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' PREZISTA jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *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-uġigħ)
- *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' uġigħ 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 tieħu ħsieb il-kura ta'saħħtek dwar il-mediċini ***kollha*** li inti qed tieħu.

PREZISTA ma' ikel u xorb
Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieħu PREZISTA.'

Tqala u treddigħ
Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' ritonavir ħlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib.
Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' cobicistat.

Minħabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu jekk qed jirċievu PREZISTA.

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Tħaddimx magni jew issuqx jekk tħossok sturdut wara li tieħu PREZISTA.

Il-pilloli PREZISTA fihom sunset yellow FCF (E110) li jista' jikkawża reazzjonijiet allerġiċi.

PREZISTA fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu PREZISTA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u ritonavir mingħajr 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 mingħajr ma jordna dan it-tabib.

Dożi għall-adulti li qatt ma ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Inti tkun teħtieġ doża differenti ta' PREZISTA li ma tistax tingħata b'dawn il-pilloli ta' 600 milligramma. Huma disponibbli qawwiet oħra ta' PREZISTA.

Doża għall-adulti li ħadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)
Id-doża hija jew:
- 600 milligramma PREZISTA flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum.
  JEW
- 800 milligramma PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' PREZISTA) flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum. Pilloli PREZISTA 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 ħu PREZISTA flimkien ma' ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.

- Filgħodu, ħu pillola waħda ta’ 600 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir.
- Filgħaxija, ħu pillola waħda ta’ 600 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir.
- Ħu PREZISTA ma’ l-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta’ ikel m’huwiex importanti.
- Ibla’ l-pilloli ma’ xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli PREZISTA 75 milligramma u 150 milligramma u 100 milligramma għal kull millilitru ta’ suspensjoni oral 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 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 taħt). Din id-doża m’għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta’ 800 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib se jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli PREZISTA u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni).

Piż	Doża waħda ta’ PREZISTA 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 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 taħt). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-għoti 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 milligrama PREZISTA flimkien ma’ 100 milligrama ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli PREZISTA u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta’ qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta’ ppreskriva taħlita ta’ pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa.
PREZISTA suspensjoni orali hi disponibbli wkoll. It-tabib tiegħek se jistabbilixxi jekk il-pilloli PREZISTA jew is-suspensjoni orali humiex adattati għat-tifel/tifla.

Għoti ta’ doża darbtejn kuljum

Piż	Doża waħda hija
bejn 15-il kilogramma u 30 kilogramma	375 milligramma PREZISTA + 50 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
bejn 30 u 40 kilogramma	450 milligramma PREZISTA + 60 milligramma ritonavir darbtejn kuljum
aktar minn 40 kilogramma*	600 milligramma PREZISTA + 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’ PREZISTA 800 milligramma darba kuljum. Dan ma jistax jingħata b’dawn il-pilloli ta’ 600 milligramma. Qawwiet oħra ta’ PREZISTA huma disponibbli.

Għoti ta’ doża darba kuljum

Piż	Doża waħda ta’ PREZISTA 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 għat-tfal
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu PREZISTA dejjem ma' ritonavir. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ritonavir.
- It-tifel/tifla għandhom jieħdu d-doża xierqa ta' PREZISTA u ritonavir darbtejn kuljum jew darba kuljum. Jekk PREZISTA 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 PREZISTA mal-ikel. PREZISTA ma jistax jaħdem tajjeb mingħajr ikel. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.
- It-tifel/tifla għandhom jibilgħu il-pilloli ma' xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.
- Pilloli PREZISTA 75 milligramma u 150 milligramma u suspensjoni orali ta' 100 milligramma għal kull millilitru ġew żviluppati għall-użu fit-tfal li jiżnu anqas minn 40 kilogramma, iżda jistgħu jintużaw ukoll f'xi każijiet.

Kif tneħħi l-għatu li ma jinfetaħx mit-tfal

Il-flixkun tal-plastik jiġi b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:
- Agħfas l-għatu tal-plastik u bil-kamin l-isfel waqt li ddawwru n-naħa tax-xellug.
- Neħħi l-għatu miftuħ.

Jekk tieħu PREZISTA aktar milli suppost
Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu PREZISTA
Jekk tinduna **fi żmien 6 sigħat**, inti għandek tieħu d-doża li nsejt tieħu immedjatament. Dejjem ħudhom ma' ritonavir u ma' l-ikel. Jekk tinduna **wara 6 sigħat**, aqbeż id-doża li tkun suppost ħadt u ħu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

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

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

Tiqafx tieħu PREZISTA mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek
Mediċini kontra l-HIV jistgħu jġgħaluk tħossok aħjar. Anke meta tħossok aħjar, tiqafx tieħu PREZISTA. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' 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'kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed 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 PREZISTA. 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 tiegħekdwar 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 (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligħ, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigħ, weġgħat, jew uġigħ u skumdità fuq il-lemin taħt il-kustilji.

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

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, uġigħ jew nefħa fl-addome, dispepsja, gass
- uġigħ ta' ras, għeja, sturdament, ngħas, titrix, tnemnim jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- uġigħ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat tgħaġġel
- sensibbilità 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifqir tal-imnieħer, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal- istonku, jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefħa 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
- uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefħa fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġigħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, 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, nefħa tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm 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 bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieħer inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġigħ fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi whud miċ-ċelluli bojod tad-demm 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' PREZISTA. Dawn huma:
- uġigħ, 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen PREZISTA

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.

PREZISTA m'għandux bżonn kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ 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 oħra

X'fih PREZISTA
- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 600 milligramma ta' darunavir bħala ethanolate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha poly(vinyl alkoħol) – parzjalment idrolizzat, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), terra, sunset yellow FCF (E110).

Kif jidher PREZISTA u l-kontenut tal-pakkett
Pillola oranġjo, b'forma ovali, miksija b'rita, li fiha TMC fuq naħa waħda u 600MG fuq in-naħa l-oħra. 60 pillola fi flixkun tal-plastik.
PREZISTA huwa disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 75 milligramma, 150 milligramma, 400 milligramma u 800 milligramma u 100 milligramma/millilitru suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, il-Belġju

Manifattur
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, l-Italja

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson Română SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea dwar għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

PREZISTA 800 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu PREZISTA u għalxiex jintuża

X'inhu PREZISTA?
PREZISTA fih is-sustanza attiva darunavir. PREZISTA huwa mediċina antiretrovirali użat għat-trattament ta' infezzjoni bil-Virus Uman ta' l-Immunodefiċjenza (HIV). Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini imsejħa Impedituri ta' Protease. PREZISTA jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' HIV f'ġismek. Dan itejjeb is-sistema immuni tiegħek u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni bl-HIV.

Għalxiex jintuża?
Il-pillola PREZISTA 800 milligramma tintuża għat-trattament ta' adulti u tfal (3 snin u aktar, tal-anqas b'piż tal-ġisem ta' 40 kilogramma)li huma infettati bl-HIV u
- li qatt ma kienu użaw mediċini antiretrovirali qabel.
- f'ċerti pazjenti li wżaw mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan).

PREZISTA għandu jittieħed flimkien ma' doża baxxa ta' cobicistat jew ritonavir u mediċini oħra ta' kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek liema kombinazzjoni ta' mediċini hija l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu PREZISTA

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

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini **kollha** li tieħu u dan jinkludi mediċini li jittieħdu mill-ħalq, man-nifs, b'injezzjoni jew jiġu applikati fuq il-ġilda.

Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin
Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn, staqsi lit-tabib dwar il-bidla għal mediċina oħra.

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

Tikkombinax PREZISTA ma' prodotti li fihom St John's Wort *(Hypericum perforatum)*.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu PREZISTA

PREZISTA mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

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

F'pazjenti li jieħdu taħlita ta' PREZISTA 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 PREZISTA.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. PREZISTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (per eżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata ta' l-HIV u storja ta' infezzjonjiet 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 minħabba 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 tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu 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, rogħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekkk għandek **l-emofilja**. PREZISTA jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allerġika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonekroży (it-tessuti ta' l-għadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta' l-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal–massa tal-ġisem ogħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekroży huma ebusija fil-ġogi, uġigħ (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
PREZISTA 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 PREZISTA.

Tfal u adolexxenti
Il-pillola PREZISTA 800 milligramma mhux qegħda għall-użu fit-tfal li għandhom anqas minn 3 snin jew li jiżnu jiżnu inqas minn 40 kilogramma.

Mediċini oħra u PREZISTA
Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Hemm xi mediċini li **m'għandekx tieħu ma'** PREZISTA. Dawn qegħdin imsemmijin aktar 'il fuq taħt it-titlu '**Tiħux PREZISTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:**'

F'ħafna mill-każi PREZISTA jista' jittieħed flimkien ma' mediċini li jagħmlu parti minn klassi oħra [eż. NRTI's (impedituri tan-nucleoside reverse transcriptase), NNRTI's (impedituri tan-non nucleoside reverse transcriptase), antagonisti ta' CCR5 u FIs (impedituri ta' fużjoni)]. PREZISTA 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' mediċini oħrajn tinbidel. Għalhekk jekk jogħġbok dejjem għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek dwar liema mediċini jistgħu jittieħdu flimkien.

L-effetti ta' PREZISTA jistgħu jitnaqqsu jekk tieħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *Phenobarbital, phenytoin* (biex jilqgħu kontra attakki ta' epilessija)
- *Dexamethasone* (kortikosterojd)
- *Efavirenz* (għal infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutin* (mediċini biex jittrattaw xi infezzjonijiet bħal ma hija t-tuberkuloży)
- *Saquinavir* (infezzjoni bl-HIV).

L-effetti ta' mediċini oħra jistgħu jiġu influwenzati jekk inti tieħu PREZISTA u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:
- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine*, *propafenone*, *timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demm) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'bażi ta' estroġenu u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. PREZISTA jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. PREZISTA 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 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) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu.
- *Kortikosterojdi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw biex jittrattaw allerġiji, 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-kortikosterojdi.
- *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 jittrattaw l-uġigħ)
- *Fesoterodine*, *solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi).

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali u d-dożi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minħabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' PREZISTA jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:
- *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 kirurġiċibiex ittaffi l-uġigħ)
- *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' uġigħ 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. Għid lill-persuna li qed tieħu ħsieb il-kura ta'saħħtek dwar il-mediċini ***kollha*** li inti qed tieħu.

PREZISTA ma' ikel u xorb
Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieħu PREZISTA.'

Tqala u treddigħ
Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' ritonavir ħlief jekk jgħidlek speċifikament it-tabib.
Nisa tqal m'għandhomx jieħdu PREZISTA flimkien ma' cobicistat.

Minħabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu jekk qed jirċievu PREZISTA.

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Tħaddimx magni jew issuqx jekk tħossok sturdut wara li tieħu PREZISTA.

PREZISTA fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu PREZISTA

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżattament kif deskritt f'dan il-fuljett, jew skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir mingħajr 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 mingħajr ma jordna dan it-tabib.

Il-pilloli ta' PREZISTA 800 mg għandhom jintużaw biss darba kuljum.

Doża għal adulti li qatt ma ħadu trattament b'mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jiddetermina dan)
Id-doża tas-soltu ta' PREZISTA hija ta' 800 millgramma (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta' PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta' PREZISTA) darba kuljum.
Inti għandek tieħu PREZISTA kuljum u dejjem tieħdu flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir u mal-ikel. PREZISTA ma' jistax jaħdem sewwa mingħajr cobicistat jew ritonavir u l-ikel. Inti għandek tiekol ikla jew xi ħaġa ħafifa 30 minuta qabel ma tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir. It-tip ta' ikel mhuwiex importanti.
Anke jekk tħossok aħjar, tieqafx tieħu PREZISTA u cobicistat jew ritonavir mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.

Istruzzjonijiet għall-adulti
- Ħu pillola waħda ta' 800 milligramma dejjem fl-istess ħin, darba kuljum.
- Dejjem ħu PREZISTA flimkien ma' 150 milligramma ta' cobicistat jew 100 milligramma ta' ritonavir.
- Ħu PREZISTA mal-ikel.
- Ibla' l-pillola ma' xi ħaġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib.

- Ħu l-mediċini l-oħra tal-HIV li jintużaw flimkien ma’ PREZISTA u cobicistat jew ritonavir kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.
- PREZISTA 100 milligramma għal kull millilitru ta’ suspensjoni orali, ġie żviluppat għall-użu fit-tfal, iżda jista’ jintuża wkoll fl-adulti f’xi każijiet.

Doża għal adulti li diġà ħadu trattament b’mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jiddetermina dan)
Id-doża hija jew:
- 800 milligramma PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) flimkien ma’ 150 milligramma ta’ cobicistat jew 100 milligramma ritonavir darba kuljum.
  JEW
- 600 milligramma PREZISTA 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 b’età ta' 12-il sena u aktar b’cobicistat, li jiżnu tal-anqas 40 kilogramma li ma ħadux mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tal-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)
- Id-doża rakkomandata tas-soltu għal PREZISTA hija ta’ 800 milligramma (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola 1 li fiha 800 milligramma PREZISTA) flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta’ cobicistat darba kuljum.

Doża għal tfal ta’ 3 snin jew aktar b’ritonavir, u b’età 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 PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola waħda li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta’ cobicistat darba kuljum.
  JEW
- 600 milligramma PREZISTA 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 b’età ta' 12-il sena u aktar b’cobicistat, li jiżnu aktar minn 40 kilogramma
- Ħu 800 milligramma PREZISTA (2 pilloli li fihom 400 milligramma ta’ PREZISTA jew pillola 1 li fiha 800 milligramma ta’ PREZISTA) fl-istess ħin, darba kuljum, kuljum.
- Dejjem ħu PREZISTA flimkien ma’ 100 milligramma ritonavir jew 150 milligramma ta’ cobicistat.
- Ħu PREZISTA mal-ikel.
- Ibla’ l-pilloli ma’ xi xarba bħal ilma jew ħalib.
- Ħu l-mediċini oħra ta’ HIV li jintużaw ma’ PREZISTA u ritonavir jew cobicistat kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Kif tneħħi l-għatu li ma jinfetaħx mit-tfal

Il-flixkun tal-plastik jiġi b’għatu li ma jinfetaħx mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:
- Agħfas l-għatu tal-plastik u bil-kamin l-isfel waqt li ddawwru n-naħa tax-xellug.
- Neħħi l-għatu miftuħ.

Jekk tieħu PREZISTA aktar milli suppost
Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu PREZISTA
Jekk tinduna **fi żmien 12-il siegħa**, inti għandek tieħu l-pilloli immedjatament. Dejjem ħudhom ma' cobicistat jew ritonavir u mal-ikel. Jekk tinduna **wara 12-il sieġħa**, aqbeż id-doża li tkun suppost ħadt u ħu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

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

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

Tiqafx tieħu PREZISTA mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek
Mediċini kontra l-HIV jistgħu jġgħaluk tħossok aħjar. Anke meta tħossok aħjar, tiqafx tieħu PREZISTA. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mreġġa' 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'kulħadd.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa xi wieħed 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 PREZISTA. 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 tiegħekdwar 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 (ċaqlieq tal-imsaren) tqalligħ, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġigħ, weġgħat, jew uġigħ u skumdità fuq il-lemin taħt il-kustilji.

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

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, uġigħ jew nefħa fl-addome, dispepsja, gass
- uġigħ ta' ras, għeja, sturdament, ngħas, titrix, tnemnim jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn, telf ta' saħħa, diffikultà biex torqod

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- uġigħ fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat mgħaġġel
- sensibbilità 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 tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-imnieħer, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal- istonku, jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligħ, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefħa 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
- uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ jew dgħjufija fil-muskoli, uġigħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporożi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefħa fir-riġlejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġigħ
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, 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, nefħa tal-wiċċ jew glandoli limfatiċi, żieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demm 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 bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieħer inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġigħ fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: żieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demm 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' PREZISTA. Dawn huma:
- uġigħ, 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji possibbli direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen PREZISTA

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.

PREZISTA m'għandux bżonn kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ 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 oħra

X'fih PREZISTA
- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola fiha 800 milligramma ta' darunavir bħala ethanolate.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, crospovidone, magnesium stearate, hypromellose. Il-kisja tar-rita fiha poly(vinyl alkoħol) – parzjalment idrolizzat, macrogol 3350, titanium dioxide (E171), terra, iron oxide red (E172).

Kif jidher PREZISTA u l-kontenut tal-pakkett
Pillola ħamra skura, b'forma ovali, miksija b'rita, li fiha T fuq naħa waħda, 800 fuq in-naħa l-oħra.
30 pillola fi flixkun tal-plastik. Il-pilloli PREZISTA ta' 800 milligramma huma disponibbli f'pakketti li fihom flixkun wieħed jew tliet fliexken kull kartuna.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

PREZISTA huwa disponibbli wkoll bħala pilloli miksija b'rita ta' 75 milligramma, 150 milligramma, 400 milligramma u 600 milligramma u 100 milligramma/millilitru suspensjoni orali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, il-Belġju

Manifattur
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, l-Italja

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

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson Română SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu/.