

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Darunavir Krka 400 mg pilloli miksijin b'rita

Darunavir Krka 800 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Darunavir Krka 400 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg darunavir.

Darunavir Krka 800 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Darunavir Krka 400 mg pilloli miksijin b'rita

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

Dimensjoni tal-pillola: 17 x 8.5 mm.

Darunavir Krka 800 mg pilloli miksijin b'rita

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

Dimensjoni tal-pillola: 20 x 10 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

- qatt ma ħadu trattament b'antiretrovirali (ART), qabel (ara sezzjoni 4.2).
- jkunu diġà ħadu ART mingħajr ma jkollhom mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs) u li għandhom < 100 000 kopja/ml ta' HIV-1 RNA u għadd ta' ċelluli CD4+  $\geq$  100 ċelluli x 10<sup>6</sup>/L fil-plażma. Meta wieħed jiddeċiedi li jibda trattament b'darunavir f'pazjenti bħal dawn li jkunu diġà ħadu trattament b'ART qabel ittestjar ġenotipiku għandu jservi ta' gwida għall-użu ta' darunavir (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.4, u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk jintużax ritonavir 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 (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

### Požoloġija

Darunavir 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-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir skont il-każ, għandu għalhekk jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament b' darunavir.

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

#### *Pazjenti adulti li qatt ma ħadu ART*

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

#### *Pazjenti adulti li diġà ħadu ART*

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

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

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

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

Il-programm ta' trattament rakkomandat hu doża ta' 800 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum li jittiehdu mal-ikel.

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

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'  $\geq 100$  ċellula  $\times 10^6/L$  (ara sezzjoni 4.1) tista' tintuża skeda ta' 800 mg darba kuljum b'100 mg ritonavir darba kuljum mal-ikel tista' tiġi segwita. Il-pilloli Darunavir Krka ta' 400 mg u 800 mg jistgħu jintużaw biex jibnu skeda ta' 800 mg li tingħata darba kuljum. Id-doża ta' intensifikatur farmakokinetiku ieħor li jrid jiġi użat b' darunavir fi tfal li għandhom m'għalqux it-12 il sena għadha ma ġietx stabbilita.
- Fil-pazjenti kollha l-oħra li għandhom esperjenza ta' ART jew kemm-il darba testijiet tal-ġenotip HIV-1 mhumiex disponibbli, l-iskeda tad-doża rakkomandata tinsab fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott pilloli ta' 600 mg ta' Darunavir Krka

\* 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' darunavir u/ jew ritonavir li tittiehed darba kuljum fi żmien 12 il siegħa mill-

hin li s-soltu tittiehed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' darunavir u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi nnutat wara li jgħaddu iktar minn 12 il siegħa mill-hin li s-soltu tittiehed, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Din il-gwida hi bbażata fuq il-half-life ta' darunavir fil-preżenza ta' 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 tittiehed doża oħra ta' darunavir flimkien ma' ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk pazjent jirremetti wara aktar minn 4 sigħat minn meta jkun ħa l-mediċina, il-pazjent ma jkollux bżonn jieħu doża oħra ta' darunavir flimkien ma' ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Persuni akbar fl-età*

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

#### *Indeboliment epatiku*

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

#### *Indeboliment renali*

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

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

#### *Tqala u wara t-twelid*

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

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

### Metoduta' kifgħandu jingħata

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

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

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

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

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

- L-indutturi qawwija ta' CYP3A rifampicin u l-preparazzjonijiet magħmula mill-hxejjex 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 kontraindikata, minhabba li dawn jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal cobicistat u darunavir li jwassal għal telf tal-effett terapewtiku. Indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu eż. carbamazepine, phenobarbital u phenytoin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

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

- alfuzosin
- amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine
- colchicine meta jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.5)
- derivattivi tal-ergot (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- elbasvir/grazoprevir
- cisapride
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozone, quetiapine, sertindole (ara sezzjoni 4.5)
- triazolam, midazolam mogħti mill-halq (għal attenzjoni dwar midazolam li jingħata b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5)
- sildenafil - meta jintuża 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 rrakkomodata stima regolari tar-rispons viroloġiku. F'ambjent fejn ikun hemm nuqqas jew telf ta' rispons viroloġiku, għandu jsir ittestjar għar-reżistenza.

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

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

Darunavir jintrabat b'mod predominanti mal- $\alpha$ 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- $\alpha$ 1-glikoproteina aċida, ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.5).

#### Pazjenti li diġà ħadu trattament b'ART qabel l-ġhoti ta' doża darba kuljum

Darunavir Krka użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'pazjenti li diġà jkunu ħadu trattament b'ART qabel m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA  $\geq$  100 000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+  $<$  100 x 10<sup>6</sup>/L (ara sezzjoni 4.2). Kombinazzjonijiet mal-aħjar skedi ta' ġhoti ta' doži fl-isfond (OBRs - *optimised background regimen*) minbarra  $\geq$  2 NRTIs ma' għewx 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

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

#### *Tqala*

Darunavir/ritonavir għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm.

Għandha titnuża l-kawtela f'nisa tqal b'mediċini konkomitanti li jistgħu jkomplu jnaqqsu l-esponiment għal darunavir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

It-trattament b'darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum matul it-tieni u t-tielet trimestru ntweraw li jwassal għal esponiment baxx għal darunavir, bi tnaqqis ta' madwar 90% fil-livelli tas-C<sub>min</sub> (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 darunavir/cobicistat m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li joħorġu tqal waqt it-terapija bi darunavir/cobicistat għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.6). Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jitqies bħala alternattiva.

#### Anzjani

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

#### Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=3 063) ta' darunavir/ritonavir, reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, li jistgħu jkunu msehbin ma' deni u/jew livelli ta' transaminases li joghlew, kienu rrapportati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u s-Sindrome ta' Stevens-Johnson kienu rrapportati b'mod rari (< 0.1%), u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq għew irrappurtati nekrolizi epidermali tossika u reazzjoni akuta ta' bżieċaq b'materja mifruxa. Darunavir għandu jitwaqqaf immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew

raxx akkumpanjat minn deni, thossok ma tflaħx b'mod ġenerali, gheja, uġiħ fil-muskoli jew fil-ġogi, nfafet, selhiet fil-ħalq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

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

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

#### Tossicità fil-fwied

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

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

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

#### Pazjenti b'kundizzjonijiet ko-eżistenti

##### *Indeboliment epatiku*

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

##### *Indeboliment renali*

M'hemm bżonn tal-ebda prekawzzjonijiet 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-demem jew id-dijalisi tal-peritonew. Għalhekk m'hemm bżonn tal-ebda prekawzzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doži 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-doži ta' prodotti mediċinali mogħtija miegħu (ara sezzjoni 4.2 u l-SmPC ta' cobicistat).

Bhalissa m'hemmx *data* adegwata biex tistma jekk l-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u cobicistat huwiex assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi fil-kliewi meta mqabbla ma' skedi li jinkludu tenofovir disoproxil minghajr cobicistat.

#### *Pazjenti morda bl-emofilja*

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

#### *Parametri tal-piż u metabolici*

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm. 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 glukozju fid-demmm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

#### Osteonekrozi

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

#### Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

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

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

#### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Diversi mill-istudji ta' interazzjoni saru b'darunavir mogħti b'doži aktar baxxi mid-doži rrakkomandati. L-effetti fuq il-prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu jistgħu għalhekk jkunu meqjusa inqas milli tabilhaqq 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 sensitiv għal induzzjoni minn CYP3A:



għalhekk l-użu ta' darunavir/cobicistat flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3), u l-użu flimkien ma' indutturi ħfief sa moderati ta' CYP3A mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta' darunavir/ritonavir u darunavir/cobicistat flimkien ma' lopinavir/ritonavir, rifampicin u prodotti magħmula mill-ħxejjex li fihom St John's wort, *Hypericum perforatum*, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).

- B'kuntrast ma' ritonavir, cobicistat m'għandux effetti ta' induzzjoni fuq l-enzimi jew il-proteini tat-trasport (ara sezzjoni 4.5). Jekk il-farmakointensifikatur jinbidel minn ritonavir għal cobicistat, hija meħtieġa l-kawtela waqt l-ewwel 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 farmakointensifikatur. F'dawn il-każijiet jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-mediċina mogħtija flimkien miegħu.

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

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

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

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 ohra 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 farmakointensifikatur)**

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

L-għoti ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li jinibixxu CYP3A jistgħu jnaqqsu t-tneħħija ta' darunavir u ritonavir, li jista' jwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. L-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 sensitiv 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 kontraindikata (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 ohra primarjament metabolizzati minn CYP3A u/jew CYP2D6 jew ittrasporatati minn P-gp tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku oġġla 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 zieda fl-esponiment sistemiku tagħhom huwa assoċjat ma' grajjiet 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 tal-intensifikazzjoni tal-effett farmakokinetiku permezz ta' ritonavir kien bejn wieħed u ieħor zieda ta' 14-il darba fl-esponiment sistemiku ta' darunavir meta doża waħda ta' 600 mg darunavir ingħatat mill-ħalq flimkien ma' ritonavir 100 mg darbtejn kuljum. Għalhekk darunavir għandu jintuża biss flimkien ma' intensifikatur farmakokinetiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Studju kliniku bl-użu ta' tahlita ta' prodotti mediċinali li jiġu mmetabolizzati miċ-ċitokromi CYP2C9, CYP2C19 u CYP2D6 urew zieda fl-attività ta' CYP2C9 u CYP2C19 u impediment fl-attività ta' CYP2D6 fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir, li tista' tkun attribwita għall-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir. L-amministrazzjoni ta' darunavir u ritonavir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma primarjament immetabolizzati minn CYP2D6 (bħal flecainide, propafenone, metoprolol) tista' twassal għal zieda ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali, li jistgħu jżidu jew 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 gie studjat biss *in vitro*, l-amministrazzjoni ta' darunavir flimkien ma' ritonavir u prodotti mediċinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C8 (bħal paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide) tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

Ritonavir jinibixxi t-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3 tal-glikoproteina P, u l-għoti flimkien ma' sustrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jwassal għal zieda fil-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-rakkomadazzjonijiet għal darunavir intensifikat b'cobicistat għal daww li huma sustrati ta' CYP3A4, CYP2D6, glikoproteina P, OATP1B1 u OATP1B3 (ara kontraindikazzjonijiet u rakkomadazzjonijiet 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'<sup>#</sup> fit-tabella taħt) saru b'dożi ta' darunavir anqas minn daww irakkommandati jew bi skedi ta' għoti differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija). L-effetti fuq prodotti mediċinali mogħtija flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u jista' jkun indikat monitoraġġ kliniku tas-sigurtà.

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

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

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

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

**Tabella 1. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħrajn.**

<b>Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien</b>
<b>ANTIRETROVIRALI HIV</b>		
<i>Impedituri ta' integrase strand transfer</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC ↓ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> ↓ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> ↓ 11% darunavir ↔* * BI-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' data farmakokinetika storika	Darunavir intensifikat u dolutegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir	Xi studji kliniċi jissuggerixxu illi raltegravir jista' jikkawża tnaqqis modest fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma.	Fil-preżent l-effett ta' raltegravir fuq il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidherx li huwa klinikament relevanti. Darunavir intensifikat u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<i>Impedituri ta' nucleo(s)tide reverse transcriptase (NRTIs)</i>		

Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C <sub>min</sub> ND didanosine C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir intensifikat u didanosine jista' jintuza minghajr agġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojta, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li darunavir intensifikat jingħata mal-ikel.
Tenofovir disoproxil 245 mg darba kuljum	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir mill-effett fuq it-trasport b'MDR-1 fit-tubi ż-żgħar tal-kilwa)	Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi tista' tkun indikata meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li digà għandhom mard sistemiku jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jiehdu sustanzi nefrotossici.  Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat inaqas it-tneħħija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tneħħija tal-kreatinina tintuza għal agġustament 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 jintuza ma' darunavir intensifikat.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rotot differenti tat-tneħħija tal-NRTIs l-oħra, zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, li primarjament jitneħħew mill-kilwa, u abacavir li l-metaboliżmu tiegħu mhux medjat minn CYP450, l-ebda interazzjonijiet ma huma mistennija għal dawn is-sustanzi mediċinali u darunavir intensifikat.	Darunavir intensifikat jista' jintuza ma' dawn l-NRTIs minghajr agġustament fid-doża.  Darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat inaqas it-tneħħija tal-kreatinina. Irreferi għas-sezzjoni 4.4 jekk it-tneħħija tal-kreatinina tintuza għal agġustament fid-doża ta' emtricitabine jew lamivudine.
<b><i>Impedituri tan-non-nucleo(s)tide reverse transcriptase (NNRTIs)</i></b>		
Efavirenz 600 mg darba kuljum	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz minn impediment ta' CYP3A) (↓ darunavir minn induzzjoni ta' CYP3A)	Sorveljanza klinika għal tossiċità tas-sistema ċentrali nervuża assoċjata ma' zieda fl-esponiment għal efavirenz tista' tkun indikata meta darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz.  Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C <sub>min</sub> ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-aħjar. Jekk efavirenz se jintuza flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandha tintuza l-iskeda ta' għoti ta'

		doži ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).  L-ghoti flimkien ma' darunavir moghti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Etravirine 100 mg darbtejn kuljum	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirine C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir moghti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u etravirine 200 mg darbtejn kuljum jista' jinghata minghajn aġġustamenti fid-doża.  L-ghoti flimkien ma' darunavir moghti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 18% #darunavir: il-koncentrazzjonijiet kienu konsistenti ma' <i>data</i> storika (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)	Darunavir moghti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw minghajn aġġustamenti fid-doża.  L-ghoti flimkien ma' darunavir moghti flimkien ma' cobicistat mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Rilpivirine 150 mg darba kuljum	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir intensifikat u rilpivirine jistgħu jintużaw minghajn aġġustamenti fid-doża.
<b><i>Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – minghajn l-ghoti addizzjonali ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom</i></b> <sup>†</sup>		
Atazanavir 300 mg darba kuljum	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  Atazanavir: tqabbil ta' atazanavir/ritonavir 300/100 mg darba kuljum ma' atazanavir 300 mg darba kuljum flimkien ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum. Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' atazanavir 300 mg darba kuljum.	Darunavir moghti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' atazanavir jistgħu jintużaw minghajn aġġustamenti fid-doża.  Darunavir moghti flimkien ma' cobicistat m'ghandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali ohra li teħtieġ farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitor ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).
Indinavir	indinavir AUC ↑ 23%	Meta jintuża flimkien ma' darunavir

800 mg darbtejn kuljum	<p>indinavir <math>C_{\min}</math> ↑ 125%</p> <p>indinavir <math>C_{\max}</math> ↔</p> <p>#darunavir AUC ↑ 24%</p> <p>#darunavir <math>C_{\min}</math> ↑ 44%</p> <p>#darunavir <math>C_{\max}</math> ↑ 11%</p> <p>Indinavir: tqabbil ta' indinavir/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum ma' indinavir/darunavir/ritonavir 800/400/100 mg darbtejn kuljum.</p> <p>Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg flimkien ma' indinavir 800 mg darbtejn kuljum.</p>	<p>moghti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jista' jkun mehtieg agġustament fid-doża ta' indinavir minn 800 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum f'każ ta' intolleranza.</p> <p>Darunavir moghti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li tehtieg farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).</p>
Saquinavir 1 000 mg darbtejn kuljum	<p>#darunavir AUC ↓ 26%</p> <p>#darunavir <math>C_{\min}</math> ↓ 42%</p> <p>#darunavir <math>C_{\max}</math> ↓ 17%</p> <p>saquinavir AUC ↓ 6%</p> <p>saquinavir <math>C_{\min}</math> ↓ 18%</p> <p>saquinavir <math>C_{\max}</math> ↓ 6%</p> <p>Saquinavir: tqabbil ta' saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg darbtejn kuljum ma' saquinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg darbtejn kuljum</p> <p>Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg flimkien ma' saquinavir 1 000 mg darbtejn kuljum</p>	<p>Mhuwiex irrakkomandat li thallat saquinavir ma' darunavir moghti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p> <p>Darunavir moghti flimkien ma' cobicistat m'għandux jintuża flimkien ma' sustanza antiretrovirali oħra li tehtieg farmakointensifikazzjoni permezz ta' għoti flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).</p>
<b>Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-għoti ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom †</b>		
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum</p> <p>Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg darbtejn kuljum</p>	<p>lopinavir AUC ↑ 9%</p> <p>lopinavir <math>C_{\min}</math> ↑ 23%</p> <p>lopinavir <math>C_{\max}</math> ↓ 2%</p> <p>darunavir AUC ↓ 38%‡</p> <p>darunavir <math>C_{\min}</math> ↓ 51%‡</p> <p>darunavir <math>C_{\max}</math> ↓ 21%‡</p> <p>lopinavir AUC ↔</p> <p>lopinavir <math>C_{\min}</math> ↑ 13%</p> <p>lopinavir <math>C_{\max}</math> ↑ 11%</p> <p>darunavir AUC ↓ 41%</p> <p>darunavir <math>C_{\min}</math> ↓ 55%</p> <p>darunavir <math>C_{\max}</math> ↓ 21%</p> <p>‡ ibbażata fuq valuri tad-doża mhux normalizzati</p>	<p>Minhabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, doži xierqa tat-tahlita ma' għewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat u t-tahlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI TA' CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum	<p>maraviroc AUC ↑ 305%</p> <p>maraviroc <math>C_{\min}</math> ND</p> <p>maraviroc <math>C_{\max}</math> ↑ 129%</p> <p>koncentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir kienu konsistenti ma' data storika</p>	<p>Id-doża ta' maraviroc għandha tkun 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata ma' darunavir intensifikat.</p>
<b>ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR <math>\alpha 1</math></b>		
Alfuzosin	<p>Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretici darunavir huwa mistenni li jżid il-</p>	<p>L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' alfuzosin huwa</p>

	konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
<b>ANESTETIKU</b>		
Alfentanil	Ma ġiex studjat. Il-metaboliżmu ta' alfentanil huwa medjat permezz ta' CYP3A, u fil-fatt jista' jiġi impedit minn darunavir intensifikat.	L-użu flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jeħtieġ li tintaqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tiegħu fit-tul jew li ddum ma sseħħ.
<b>ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI</b>		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku)  Mexiletine Propafenone  Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat.  L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża wahda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Minhabba 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 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.
<b>ANTIBIJOTIKU</b>		
Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174% clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Konċentrazzjonijiet ta' 14-OH-clarithromycin ma kinux b'tali mod li setgħu jiġu identifikati meta ngħata flimkien ma' darunavir/ritonavir. (↑ clarithromycin minn impediment ta' CYP3A u x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' darunavir intensifikat.  Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rrakkomandata.
<b>ANTIKOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLAJTLITS</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-	L-użu ta' darunavir intensifikat ma' antikoagulant orali dirett (DOAC, direct oral anticoagulant) li huwa

	konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	metabolizzat minn CYP3A4 u trasportat minn P-gp mhuwiex irrakkomandat għax dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm.
Dabigatran etexilate Edoxaban	<p>dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 72% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 64%</p> <p><u>darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 22%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 164%</p> <p><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C<sub>max</sub> ↑ 99%</p>	<p>Darunavir/ritonavir: Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tad-DOAC għandu jkun ikkunsidrat meta DOAC li huwa trasportat minn P-gp iżda mhux metabolizzat minn CYP3A4, li jinkludi dabigatran etexilate u edoxaban, ikun mogħti fl-istess ħin ma' darunavir/rtv.</p> <p>Darunavir/cobicistat: Monitoraġġ kliniku u tnaqqis fid-doża huwa meħtieġ meta DOAC li huwa trasportat minn P-gp iżda mhux metabolizzat minn CYP3A4, li jinkludi dabigatran etexilate u edoxaban, ikun mogħti fl-istess ħin ma' darunavir/cobi.</p>
Ticagrelor	Fuq bażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ticagrelor (CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-glycoprotein).	L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Ma ġewx studjati. L-għoti flimkien ta' clopidogrel ma' darunavir intensifikat huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra l-plejtlets ta' clopidogrel.	L-għoti ta' clopidogrel flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlets oħra li ma jgħu affettwata minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġiex studjati. Konċentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jgħu affettwati meta jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat.	Huwa rrakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jgħi mmonitorjat meta warfarin jingħata ma' darunavir intensifikat.
<b>ANTI-KONVULŻIVI</b>		
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)	<p>Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuza flimkien ma' dawn il-medicini.</p> <p>L-użu ta' dawn il-medicini ma' darunavir/cobicistat huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
Carbamazepine 200 mg darbtejn kuljum	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine C <sub>min</sub> ↑ 54% carbamazepine C <sub>max</sub> ↑ 43%	Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal darunavir/ritonavir. Jekk hemm



	<p>darunavir AUC ↔  darunavir C<sub>min</sub> ↓ 15%  darunavir C<sub>max</sub> ↔</p>	<p>htieġa li darunavir/ritonavir u carbamazepine jingħataw flimkien, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal każijiet avversi li jisgħu jseħħu li għandhom x'jaqsmu ma' carbamazepine. Il-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine għandhom jiġu ssorveljati u d-doża tiegħu għandha tiġi titrata għal rispons adegwat. Fuq bażi tas-sejbiet, id-doża ta' carbamazepine tista' tkun teħtieġ tnaqqis b'25% sa 50% fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir.</p> <p>L-użu ta' carbamazepine ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
Clonazepam	<p>Ma ġiex studjat. L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' clonazepam.</p>
<b>ANTIDEPRESSANTI</b>		
<p>Paroxetine 20 mg darba kuljum</p> <p>Sertraline 50 mg darba kuljum</p>	<p>paroxetine AUC ↓ 39%  paroxetine C<sub>min</sub> ↓ 37%  paroxetine C<sub>max</sub> ↓ 36%  #darunavir AUC ↔  #darunavir C<sub>min</sub> ↔  #darunavir C<sub>max</sub> ↔  sertraline AUC ↓ 49%  sertraline C<sub>min</sub> ↓ 49%  sertraline C<sub>max</sub> ↓ 44%  #darunavir AUC ↔  #darunavir C<sub>min</sub> ↓ 6%  #darunavir C<sub>max</sub> ↔</p> <p>B'kuntrast ma' din id-<i>data</i> għal darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A).</p> <p>L-użu ta' darunavir intensifikat u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)</p>	<p>Jekk jingħataw antidepressanti flimkien ma' darunavir intensifikat, il-mod li bih huwa rrakkomandat li dan għandu jsir huwa titrazzjoni tal-antidepressant abbażi ta' stima klinika tar-rispon tal-antidepressant. Barra dan, il-pazjenti li qegħdin fuq doża stabbli ta' dawn l-antidepressanti li jibdwew trattament b'darunavir intensifikat, għadhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant.</p>
<p>Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone</p>	<p>L-użu ta' darunavir intensifikat u dawn l-antidepressanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)</p>	<p>Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dawn l-antidepressanti.</p>
<b>ANTIDIJABETIĊI</b>		
Metformin	<p>Ma ġiex studjat. Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta'</p>	<p>Sorveljanza b'attenzjoni tal-pazjent u aġġustament tad-doża ta' metformin huwa rrakkomandat f'pazjenti li qed jiehdu darunavir mogħti flimkien ma'</p>

	metformin fil-plażma. (inibizzjoni ta' MATE1)	cobicistat. (ma japplikax għal darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir)
<b>MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR</b>		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ġħoti ta' domperidone flimkien ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikat.
<b>ANTIFUNGALI</b>		
Voriconazole	Ma ġiex studjat. Ritonavir jista' jnaqqas il- konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil- plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)  Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżdiedu jew jonqsu meta jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat. (impediment tal-enzimi CYP450)	Voriconazole m'għandux jingħata ma' darunavir intensifikat hlief jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal- medicina antifungali fil-plażma u posaconazole, isavuconazole, itraconazole jew fluconazole jistgħu jżidu l- konċentrazzjonijiet ta' darunavir. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	Hija meħtieġa l-kawtela u hija rrakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-ġħoti tagħhom flimkien ikun meħtieġ id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż il- 200 mg.
Clotrimazole	Ma ġiex studjat. L-użu sistemiku konkomitanti ta' clotrimazole u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew clotrimazole fil-plażma. darunavir AUC <sub>24siegħa</sub> ↑ 33% (ibbażat fuq mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni)	
<b>MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA</b>		
Colchicine	Ma ġiex studjat. L-użu konkomitanti ta' colchicine u darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal colchicine. (impediment ta' CYP3A u/jew ta' P-gp)	Huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tat- trattament b'colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew tal- fwied jekk ikun meħtieġ trattament b'darunavir intensifikat. Għall- pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied colchicine ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b>MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA</b>		
Artemether/Lumefantrine 80/480 mg, 6 doži wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175%	Il-kombinazzjoni ta' darunavir intensifikat u artemether/lumefantrine tista' tintuż mingħajr aġġustamenti fid-doża; madankollu, minħabba ż- żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.

	<p>lumefantrine <math>C_{min}</math> ↑ 126%</p> <p>lumefantrine <math>C_{max}</math> ↑ 65%</p> <p>darunavir AUC ↔</p> <p>darunavir <math>C_{min}</math> ↓ 13%</p> <p>darunavir <math>C_{max}</math> ↔</p>	
<b>ANTIMIKOBATTERIĊI</b>		
Rifampicin Rifapentine	<p>Ma ġewx studjati. Rifapentine u rifampicin huma indutturi qawwija ta' CYP3A u ntwerew li jikkawżaw tnaqqis kbir fil-konċentrazzjonijiet ta' impedituri ta' protease oħra, li jista' jwassal għal falliment viroloġiku u żvilupp ta' rezistenza (induzzjoni tal-enzima CYP450). Waqt provi biex jingħeleb it-tnaqqis fl-esponiment billi tizzied id-doża ta' impedituri ta' protease oħra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.</p>	<p>It-tahlita ta' rifapentine u darunavir intensifikat mhijiex irrakkomandata.</p> <p>It-tahlita ta' rifampicin u darunavir intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	<p>rifabutin AUC** ↑ 55%</p> <p>rifabutin <math>C_{min}</math>** ↑ ND</p> <p>rifabutin <math>C_{max}</math>** ↔</p> <p>darunavir AUC ↑ 53%</p> <p>darunavir <math>C_{min}</math> ↑ 68%</p> <p>darunavir <math>C_{max}</math> ↑ 39%</p> <p>** total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina originali + il-metabolit 25-O-desacetyl)</p> <p>Il-pova ta' interazzjoni wriet esponiment sistemiku kuljum għal rifabutin kumparabbli bejn trattament bi 300 mg darba kuljum waħdu u b' 150 mg ġurnata iva u oħra le flimkien ma' darunavir/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) b'żieda ta' madwar 10 darbiet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-O-desacetylrifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina originali + il-metabolit 25-O-desacetyl) żdiedet b'1.6 drabi aktar, filwaqt li s-<math>C_{max}</math> baqgħet kumparabbli. Hemm nuqqas ta' <i>data</i> dwar tqabbil ma' doża ta' riferenza ta' 150 mg darba kuljum.</p> <p>(Rifabutin huwa induttur u substrat għal CYP3A). Żieda fl-esponiment sistemiku għal darunavir kienet osservata meta darunavir mogħti flimkien ma' 100 mg ritonavir inġhata flimkien ma' rifabutin (150 mg ġurnata iva u oħra le).</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin b'75% mid-doża tas-soltu ta' 300 mg/kuljum (i.e. rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le) u żieda fis-sorveljanza għal każijiet avversi relatati ma' rifabutin hija meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu din it-tahlita flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir. Fil-każ ta' kwistjonijiet ta' sigurtà, żieda itwal fl-intervall ta' bejn id-doži ta' rifabutin u/jew sorveljanza tal-livelli ta' rifabutin għandha tiġi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi ufficjali dwar it-trattament xieraq tat-tuberkulozi f'pazjenti infettati bl-HIV.</p> <p>Fuq bażi tal-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir, iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-preżenza ta' rifabutin ma tinħtieġx aġġustament fid-doża ta' darunavir/ritonavir.</p> <p>Fuq bażi ta' mmudellar farmakokinetiku, dan it-tnaqqis ta' 75% fid-dożaġġ japplika wkoll jekk il-pazjenti jirċievu rifabutin f'doži li mhumiex ta' 300 mg/kuljum.</p> <p>L-għoti flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat u rifabutin, mhumiex irrakkomandat.</p>
<b>ANTINEOPLASTIĊI</b>		
Dasatinib Nilotinib	<p>Ma ġewx studjati. Darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżdiedu</p>

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

	<p>akbar għandhom jkunu mistennija meta fluticasone jingħbed man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenalni ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħbed man-nifs jew li jingħata minn ġol-imnieher. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumiex magħhurfa.</p> <p>Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma ġietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.</p>	<p>metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rrakkomandat hliet 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 sistemici tal-kortikosteroidi.</p> <p>Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metabolizmu minn CYP3A eż. beclomethasone għandhom jitqiesu b'mod partikolari għal użu fit-tul.</p>
Dexamethasone (sistemiku)	<p>Ma ġiex studjat. Dexamethasone jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat.</p>
<b>ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN</b>		
Bosentan	<p>Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma.</p> <p>Bosentan huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew tal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Meta mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata.</p> <p>L-għoti flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat u bosentan mhuwiex irrakkomandat.</p>
<b>ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)</b>		
<i>impedituri tal-protease NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	<p>Darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)</p>	<p>L-użu ta' darunavir intensifikat flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikatur (ara sezzjoni 4.3).</p>
Glecaprevir/pibrentasvir	<p>Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)</p>	<p>Mhuwiex rrakkomandat li taġġi darunavir intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.</p>
<b>PRODOTTI TAL-HXEJJEX</b>		
St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	<p>Ma ġiex studjat. St John's wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir jew il-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)</p>	<p>Darunavir intensifikat m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent ikun diġà qed jiehu St John's wort, waqqaf is-St John's wort u jekk possibbli ċċekkja l-livelli virali.</p> <p>Esponiment għal darunavir (u anke esponiment għal ritonavir) jista' jkun li jżdied malli jitwaqqaf St. John's</p>

		wort. L-effett induttiv jista' jippersisti għal mill-anqas ġimagħtejn wara li jitwaqqaf it-trattament b' St John's wort.
<b>IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ma ġewx studjati. Lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom żieda aċċentwata fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma meta jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat mogħti flimkien ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin 10 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↑ 3-4 drabi aktar atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 drabi aktar atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 drabi aktar #darunavir/ritonavir  atorvastatin AUC ↑ 290% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% <sup>Ω</sup> atorvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>Ω</sup> <sup>Ω</sup> b' darunavir/cobicistat 800/150 mg	Meta l-ġhoti ta' atorvastatin u darunavir intensifikat huwa mixtieq, huwa rrakkomandat li tinbada doża ta' atorvastatin ta' 10 mg darba kuljum. Żieda bil-mod il-mod fid-doża ta' atorvastatin tista' tiġi adattata skont ir-rispons kliniku.
Pravastatin Doża waħda ta' 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> żieda sa ħames darbiet aktar dehret f' sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-ġhoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir intensifikat, huwa rrakkomandat li tinbada l-aktar doża baxxa ta' pravastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
Rosuvastatin 10 mg darba kuljum	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>¶¶</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶¶</sup> <sup>¶¶</sup> ibbażat fuq <i>data</i> pubblikata b' darunavir/ritonavir  rosuvastatin AUC ↑ 93% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% <sup>§</sup> rosuvastatin C <sub>min</sub> ND <sup>§</sup> <sup>§</sup> b' darunavir/cobicistat 800/150 mg	Meta jkun meħtieġ l-ġhoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir intensifikat huwa rrakkomandat li tinbada l-aktar doża baxxa ta' rosuvastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
<b>SUSTANZI OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI</b>		
Lomitapide	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<b>ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H<sub>2</sub></b>		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir intensifikat jista' jingħata flimkien ma' antagonisti tar-riċetturi H <sub>2</sub> mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Cyclosporin	Ma ġewx studjati. Esponiment għal dawn	Għandha ssir sorveljanza terapewtika

Sirrolimus Tacrolimus  Everolimus	l-immunosoppresanti se jizdied meta jinghataw flimkien ma' darunavir intensifikat. (inibizzjoni ta' CYP3A)	tal-medicina ghas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-ghoti tagghom flimkien.  L-użu flimkien ta' everolimus u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
<b>AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINGIBDU MAN-NIFS</b>		
Salmeterol	Ma giex studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat jista' jzid il-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. It-tahlita tista' twassal għal zieda fir-riskju ta' każijiet kardjovaskulari avversi b'salmeterol li jinkludu l-intervall QT jitwal, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus.
<b>ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI/TRATTAMENT TA' DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI</b>		
Methadone doża individwali fuq firxa minn 55 mg sa 150 mg darba kuljum	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) methadone C <sub>max</sub> ↓ 24%  B'kuntrast ma' dan, darunavir/cobicistat jista' jzid il-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma (ara l-SmPC ta' cobicistat).	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jinghata flimkien ma' darunavir intensifikat. Madankollu, jista' jkun hemm bżonn aġġustament fid-doża ta' methadone meta jinghata b'mod konkomitanti għal perjodu itwal ta' żmien. Għalhekk hija rakkomandata sorveljanza klinika minhabba li t-trattament ta' manteniment jista' jkollu bżonn ikun aġġustat f'xi pazjenti.
Buprenorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg darba kuljum	buprenorphine AUC ↓ 11% buprenorphine C <sub>min</sub> ↔ buprenorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorphine AUC ↑ 46% norbuprenorphine C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorphine C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND naloxone C <sub>max</sub> ↔	Ir-rilevanza klinika taż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' norbuprenorphine ma' gietx stabbilita. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jinghata flimkien ma' darunavir intensifikat iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rakkomandata
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jzid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analġeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jinghata ma' dawn l-analġeġiċi.
<b>KONTRACETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU</b>		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum)	drospirenone AUC ↑ 58% <sup>€</sup> drospirenone C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> drospirenone C <sub>max</sub> ↑ 15% <sup>€</sup> ethinylestradiol AUC ↓ 30% <sup>€</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ND <sup>€</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% <sup>€</sup> <sup>€</sup> b' darunavir/cobicistat	Meta darunavir jinghata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-possibbiltà ta' iperkalemja.  Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati

Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 mg darba kuljum	ethinylestradiol AUC ↓ 44% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↓ 62% <sup>β</sup> ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 32% <sup>β</sup> norethindrone AUC ↓ 14% <sup>β</sup> norethindrone C <sub>min</sub> ↓ 30% <sup>β</sup> norethindrone C <sub>max</sub> ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> b' darunavir/ritonavir	meta kontraċettivi bbażati fuq l-estrogeni jingħataw flimkien ma' darunavir intensifikat. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estrogeni bhala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estrogeni.
<b>ANTAGONIST TAL-OPIOJDI</b>		
Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikata.
<b>IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)</b>		
Għat-trattament ta' anormalità erettili Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Fi studju ta' interazzjoni <sup>#</sup> , esponiment sistemiku kumparabbli għal sildenafil kien osservat bit-teħid ta' doża unika ta' 100 mg sildenafil wahdu u teħid ta' doża unika ta' 25 mg sildenafil mogħti ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Il-kombinazzjoni ta' avanafil u darunavir intensifikat hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' impedituri oħra ta' PDE-5 għat-trattament ta' anormalità erettili ma' darunavir intensifikat għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakommandata doża wahda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'4 siegħa, doża wahda ta' vardenafil li ma' taqbiżx 2.5 mg f'72 siegħa jew doża wahda ta' tadalafil li ma' taqbiżx 10 mg f'72 siegħa.
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 intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' sildenafil jew tadalafil fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għadha ma' gietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għall-għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun mogħti flimkien ma' darunavir intensifikat. Hemm żieda fil-possibilità ta' każijiet avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu disturbi fil-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni li ddum għal tul ta' ħin u sinkope). Għalhekk l-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-ġhoti ta' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat.
<b>IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON</b>		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	<sup>#</sup> darunavir AUC ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>min</sub> ↔ <sup>#</sup> darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir intensifikat jista' jingħata flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.



<b>SEDATTIVI/IPNOTIČI</b>		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterali) Zoldipem	Ma ġewx studjati. Sedattivi/ipnotiċi huma metabolizzati b' mod estensiv permezz ta' CYP3A. L-ġhoti flimkien ma' darunavir intensifikat jista' jikkawża żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini.  Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. <i>Data</i> 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. <sup>#</sup>	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir intensifikat jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi.  Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir intensifikat, dan għandu jsir f' qasam tal-kura intensiva (ICU – intensive care unit) jew post jixbhu, li jiżgura sorveljanza klinika mill-qrib u immaniġġar mediku xieraq f' każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni fit-tul. Għandu jitqies aġġustament fid-doża ta' midazolam speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.  Darunavir intensifikat flimkien ma' triazolam jew midazolam orali huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Midazolam (orali) Triazolam		
<b>TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA</b>		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikata.
<b>MEDIĊINI UROLOĠIČI</b>		
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.

<sup>#</sup> L-istudji saru b' doži ta' darunavir inqas minn dawk rrakkomandati jew bi skeda ta' ġhoti ta' doži differenti (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija).

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

<sup>‡</sup> L-istudju sar b' tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

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

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

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

### Treddiġh

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

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

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

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

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

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarjatal-profilta' sigurtà

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

Fis-96 ġimgħa ta' analiżi, il-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel kien jixbah lil dak li jidher b' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti li jkunu diġà ħadu trattament qabel minbarra t-tqalligh li kien osservat aktar frekwenti f'individwi li qatt ma kienu ħadu trattament qabel. Dan kien motivat minn nawsja ta' intensità ħafifa. Ma ġewx identifikati sejbiet oħra ta' sigurtà fil-192 ġimgħa ta' analiżi f'individwi li qatt ma ħadu trattament qabel li kellhom medja ta' tul ta' trattament b' darunavir/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, sensitività eċċessiva (għall-medicina), sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, raxx u rimettar.

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

Lista tabulatatar-reazzjonijiet avversi

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

**Tabella 2. Reazzjonijiet avversi osservati b'darunavir/ritonavir fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq.**

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
mhux komuni	herpes simplex
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
mhux komuni rari	tromboċitopenija, newtropenija, anemija, lewkopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensitività eċċessiva (għall-medicina)
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>	
mhux komuni	ipotiroidiżmu, żieda fl-ormon li jstimula it-tirojde fid-demem
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni mhux komuni	dijabete mellitus, ipertriglicerajdimja, iperkolesterolimja, iperlipidimja  gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, iperglicemija, rezistenza għall- insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, żieda fl-aptit, polidipsja, żieda fil-lactate
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	insomnja
mhux komuni	depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl- irqad, ħolm mhux normali, ħmar il-lejl, tnaqqis fil-libido
rari	stat konfużionali. bidla fil-burdata. irrikwitezza
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni	uġiġħ ta' ras, newropatija periferali, sturdament
mhux komuni	letargija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, ħeddla ta' rqad
rari	sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	

mhux komuni	iperimija konguntivali, għajn xotta
rari	disturb tal-vista
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
mhux komuni	vertigo
<i>Disturbi fil-qalb</i>	
mhux komuni	infart miokardijaku, angina pectoris, QT tal-elettrokardjogram imtawwal, takikardija
rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpitzazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>	
mhux komuni	qtuġh ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
rari	rinorea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni ħafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligh, uġigh fl-addome, żieda fl-amylase fid-demm, dispepsja, nefha fl-addome, pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss
mhux komuni	gastroesofagali, stomatite bl-afte, taqligh, ħalq xott, nefha fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, żieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali
rari	stomatite, rimettar bid-demm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni	żieda fl-alanine aminotransferase
mhux komuni	epatite, epatite ċitolitika, steatozi epatika, epatomegalija, żieda fit-transaminase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-bilirubin fid-demm, żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm, żieda fil-gamma-glutamyltransferase
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	angjoedima, raxx mifruż, dermatite allergika, urtikarja, ekżema, ħmura, iperidrosi, għaraq bil-lejl, alopeċja, akne, ġilda xotta, pigmentazzjoni fid-difer
rari	DRESS, sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite, dematite tas-saborrea, ġerħa fil-ġilda, kserodema
mhux magħruf	
<i>Disturbi muskoluskeltriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	

mhux komuni	mijalgja, osteonekrozi, spażmi fil-muskoli, dghufija fil-muskoli, artralgja, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozi, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm
rari	ebusija muskuloskeletrika, artrite, ebusija tal-ġog
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitiġaži, żieda fil-kreatinina fid-demm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
rari	tnaqqis fit-tneħħija renali tal-kreatinina
rari	nefropatija tal kristalli <sup>§</sup>
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	disfunzjoni tal-erezzjoni, ġinekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	astenja, għeja
mhux komuni	deni, uġiġh fis-sider, edima periferali, telqa mingħajr sinjali ta' mard, thoss is-shana, irritabbiltà, uġiġh
rari	tkexkix ta' bard, ma thossokx normali, kserozi

<sup>§</sup> 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".

**Tabella 3. Reazzjonijiet avversi osservati b' darunavir/cobicistat f'pazjenti adulti**

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
komuni	sensittività eċċessiva (għall-medicina)
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni	anoressija, dijabete mellitus, iperkolesterolemija, ipertrigliceridemija, iperlipidemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	holm mhux normali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni ħafna	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni ħafna	dijarea, nawsja
komuni	rimettar, uġiġh fl-addome, nefha fl-addome, dispepsja, gass, żieda fil-livell tal-enzimi tal-frixa
mhux komuni	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni	żieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied
mhux komuni	epatite*, epatite ċitolitika*
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	

komuni hafna	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura, raxx bil-ħakk, raxx mifruż u dermatite allergika
komuni rari	aŋġoedima, ħakk, urtikarja
mhux	reazzjoni għall-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi*, sindrome ta' Stevens-Johnson*
magħruf	nekroliżi tossika tal-epidermide*, reazzjoni
<i>Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
komuni	mijaġġja
mhux komuni	osteonekrozi*
<i>Disturbi renali u urinarji</i>	
rari	nefropatija tal-kristalli*§
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	ginekomastja*
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	għeja
mhux komuni	astenja
<i>Investigazzjonijiet</i>	
komuni	żieda fil-livell tal-kreatinina fid-demm

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

§ reazzjoni avversa identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqeghid 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-tqeghid fis-suq kien determinat bl-użu tar-"Regola ta' 3".

#### Deskrizzjonita' għażlata'reazzjonijietavversi

##### *Raxx*

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

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

##### *Parametri metabolici*

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

##### *Anormalitajiet muskuluskelettriċi*

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

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

#### *Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni*

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

#### *Fsada f'pazjenti li għandhom l-emofilja*

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjalioħra

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

Fost 1 968 pazjent li kienu ħadu trattament qabel u li kienu qed jirċievu darunavir flimkien ma' ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum, 236 pazjent kienu ko-infettati bl-epatite B jew Ċ. Pazjenti ko-infettati kellhom aktar probabbiltà li jkollhom zieda fit-transaminase tal-fwied fil-linja bażi u li tfaċċat minħabba t-trattament minn dawk li ma kellhomx epatite virali kronika (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva. It-trattament ta' doża eċċessiva ta'

darunavir jikkonsisti f' miżuri ġenerali ta' għajnuna inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Minhabba li darunavir jehel hafna mal-proteini tad-demem, huwa improbabbli li d-dijalisi tkun ta' benefiċċju fit-tnehhija tas-sustanza attiva.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

#### Mekkaniżmuta'azzjoni

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

#### Attivitàantiviraliin vitro

Darunavir juri attività kontra razez tal-laboratorju u ċelluli puri ta' virusis iżolati klinikament ta' HIV-1 u razez tal-laboratorju ta' HIV-2 f'linji ta' ċelluli T infettati b'mod akut, ċelluli mononukleari periferali tad-demem umani u makrofagi/monociti umani b'medjan ta' valuri EC<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> minn < 0.1 to 4.3 nM.

Dawn il-valuri EC<sub>50</sub> huma hafna anqas minn 50% tal-limiti minn 87 µM sa > 100 µM ta' koncentrazzjoni ta' tossiċità ċellulari.

#### Reżistenza

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

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

Il-linja bażi li tiżdied fid-drabi ta' tibdil fl-EC<sub>50</sub> (FC) ta' darunavir kienet assoċjata ma' tnaqqis fir-rispons viroloġiku. L-aktar punt baxx u l-ogħla punt ta' waqfien kliniku ta' 10 u 40 kienu identifikati. Iżolati bil-linja bażi ta' FC ≤ 10 huma suxxettibbli; iżolati b' FC > 10 sa 40 għandhom suxxettibilità mnaqqsa, iżolati b'FC > 40 huma reżistenti (ara Riżultati kliniċi).

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



L-aktar rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV rezistenti huma osservati f'pazjenti li qatt ma hadu trattament b'ART qabel li jkunu ttrattatighall-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*.

**Tabella 4. L-iżvilupp ta' mutazzjonijiet ta' protease tal-HIV-1 u telf ta' suxxettibbiltà għall-PIs fil-fallimenti viroloġiċi fl-aħħar tal-provi *ARTEMIS*, *ODIN* u *TITAN*.**

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

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

<sup>b</sup> IAS-listi tal-USA

### Reżistenzainkroċjata

L-FC ta' darunavir kien anqas minn 10 għal 90% minn 3 309 virusis iżolati klinikament rezistenti għal amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir u/jew tipranavir li juri li l-virusis rezistenti 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' intensifikatur farmakokinetiku ieħor li mhux ritonavir fuq darunavir kien evalwat fi studju ta' Fażi I f'individwi f'saħħithom li ngħataw darunavir 800 mg jew ma' ritonavir b'doża ta' 100 mg jew ma intensifikatur farmakokinetiku ieħor

darba kuljum. Il-parametri farmakokinetiċi ta' darunavir fl-istat fiss kienu kumparabbli meta kien intensifikat b'ritonavir.

### Pazjenti adulti

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

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

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

**Tabella 5. Dejta ta' effikaċja tal-analiżi tat-48 ġimgha u tas-96 ġimgha mill-prova ARTEMIS.**

ARTEMIS						
	Ġimgha 48a			Ġimgha 96b		
<i>Effetti</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fit-trattament (95% CI ta' differenza)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	Lopinavir/ ritonavir 800/200 mg kuljum N=346	Differenza fit-trattament (95% CI ta' differenza)
HIV-1 RNA < 50 kopji/ml <sup>c</sup> Il-pazjenti kollha	83.7% (287)	78.3% (271)	5.3% (-0.5; 11.2) <sup>d</sup>	79.0% (271)	70.8% (245)	8.2% (1.7; 14.7) <sup>d</sup>
B'HIV- RNA ta' < 100 000 fil-linja bażi	85.8% (194/226)	84.5% (191/226)	1.3% (-5.2; 7.9) <sup>d</sup>	80.5% (182/226)	75.2% (170/226)	5.3% (-2.3; 13.0) <sup>d</sup>
B'HIV-RNA ta' ≥ 100 000 fil-linja bażi	79.5% (93/117)	66.7% (80/120)	12.8% (1.6; 24.1) <sup>d</sup>	76.1% (89/117)	62.5% (75/120)	13.6% (1.9; 25.3) <sup>d</sup>
B'ghadd taċ-ċelluli CD4+ < 200 fil-linja bażi	79.4% (112/141)	70.3% (104/148)	9.2% (-0.8; 19.2) <sup>d</sup>	78.7% (111/141)	64.9% (96/148)	13.9% (3.5; 24.2) <sup>d</sup>
B'ghadd taċ-ċelluli CD4+ ≥ 200 fil-linja bażi	86.6% (175/202)	84.3% (167/198)	2.3% (-4.6; 9.2) <sup>d</sup>	79.2% (160/202)	75.3% (149/198)	4.0% (-4.3; 12.2) <sup>d</sup>
medjan ta' tibdil fl- ghadd taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	137	141		171	188	

<sup>a</sup> Data bbażata fuq l-analiżi fil-ġimgha 48

<sup>b</sup> Data bbażata fuq l-analiżi fil-ġimgha 96

<sup>c</sup> Imputazzjoni skont l-algoriżmu TLOVR

<sup>d</sup> Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali għad-differenza fil-% ta' rispons

<sup>e</sup> Min ma komplixx hija imputazzjoni ta' falliment: pazjenti li waqfu qabel mit-trattament huma attribwiti b'bidla uguali għal 0

In-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons viroloġiku għat-trattament b'darunavir/ritonavir, iddefinit bhala l-perċentwal ta' pazjenti b'livell ta' RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/ml fil-plażma, intwerew (fil-margġini 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-risultati kienu kkonfermati fl-analiżi tad-*data* fis-96 ġimgħa ta' trattament fil-prova *ARTEMIS*. Dawn ir-risultati kienu sostnuti għal 192 ġimgħa ta' trattament fil-prova *ARTEMIS*.

*Effikaċġata' darunavir 800 mg darba kuljum mogħt iflim kien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum f' pazjenti li diġà ħadu ART.*

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

**Tabella 6. Dejta tal-effikaċġa mill-istudju ODIN.**

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

<sup>a</sup> Imputazzjonijiet skont l-algoriżmu TLOVR

<sup>b</sup> Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-differenza fil-% tar-rispons

<sup>c</sup> Gruppi ta' virusis ġejjin mill-istess antenat A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, u CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Differenza fil-medja

<sup>e</sup> Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

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

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

### Pazjentipedjatriċi

*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 tingharaf li evalwat il-farmakokinetiċi, is-sigurtà, it-tolerabilità u l-effikaċja ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir fi 12 il pazjent infettat b'HIV-1 li ma ġiex ittrattat b'ART u li kellhom minn 12 sa inqas minn 18 il-sena u li kienu jiżnu inqas minn 40 kg. Dawn il-pazjenti rċevew darunavir/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma sustanzi antiretrovirali oħra. Ir-rispons viroloġiku kien infisser b'hala tnaqqis fit-taghbija virali ta' HIV-1 RNA ta' mill-inqas 1.0 log<sub>10</sub> kontra l-linja bażi ta' riferiment.

**Tabella 7. Dejta tal-effikaċja mill-istudju DIONE.**

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

<sup>a</sup> Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR.

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

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

### *Tqala u wara t-twelid*

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

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Il-taghrif farmakokinetiku ta' darunavir amministrat flimkien ma' cobicistat jew ritonavir, ġie evalwat f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment għal darunavir kien oghla fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 milli f'pazjenti b'saħħithom. Iz-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom tista' tigi spjegata permezz tal-konċentrazzjonijiet oghla tal-glikoproteina α<sub>1</sub>-acid (AAG) fil-pazjenti infettati bl-HIV-1, li twassal għal aktar twaħħil ta' darunavir mal-AAG fil-plażma u, għalhekk konċentrazzjonijiet oghla fil-plażma.

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

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

### Assorbiment

Darunavir kien assorbit malajr wara amministrazzjoni mill-ħalq. L-oghla konċentrazzjoni ta'

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

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

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

### Distribuzzjoni

Bejn wieħed u ieħor 95% ta' darunavir huwa mwahħal mal-proteini tal-plażma. Darunavir jeħel primarjament mal-glikoproteina  $\alpha$ 1-acid fil-plażma.

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

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

Wara doża ta' 400/100 mg  $^{14}$ C-darunavir ma' ritonavir, bejn wieħed u ieħor 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta'  $^{14}$ C-darunavir setgħet tingabar lura mill-ipurgar u l-awrina, rispettivament. L-ammont ta' darunavir mhux mibdul kien ta' bejn wieħed u ieħor 41.2% u 7.7% tad-doża amministrata fl-ipurgar 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' darunavir/ritonavir mogħtija skont il-piż irriżultaw f' esponiment għal darunavir li jaqbel ma' dak fl-adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

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

kuljum (ara sezzjoni 4.2).

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

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

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

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

#### *Anzjani*

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati bl-HIV uriet li l-farmakokinetika ta' darunavir m'hijiex konsiderevolment differeni fil-medda tal-eta'(18 sa 7 sena) evalwati f'pazjenti infettati bl-HIV (n=12, età  $\geq 65$ ) (ara sezzjoni 4.4). Madanakollu, kien disponibbli tagħrif limitat biss f'pazjenti li kellhom 'il fuq minn 65 sena.

#### *Sess*

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

#### *Indeboliment renali*

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

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

#### *Indeboliment epatiku*

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

*Tqala u wara t-twelid*

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

**Tabella 8. Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 600/100 mg darbtejn kuljum bhala parti minn kors antiretrovirali terapewtiku, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid.**

Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=12) <sup>a</sup>	It-tielet trimestru tat-tqala (n=12)	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) (n=12)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12-il siegħa</sub> , ng.siegħa/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

<sup>a</sup> n=11 għal AUC<sub>12-il siegħa</sub>

**Tabella 9. Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/ritonavir bid-doża ta' 800/100 mg darba kuljum bhala parti minn kors terapewtiku antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid.**

Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=17)	It-tielet trimestru tat-tqala (n=15)	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) (n=16)
C <sub>max</sub> , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
AUC <sub>24 siegħa</sub> , ng.siegħa/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29,241
C <sub>min</sub> , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1,473 ± 1,141

F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum waqt it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri medji intraindividwali għal C<sub>max</sub>, AUC<sub>12-il siegħa</sub> u C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>12-il siegħa</sub> u C<sub>min</sub> għal darunavir totali kienu 18%, 16% inqas u 2% oġhla, 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24 siegħa</sub> u C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, AUC<sub>24 siegħa</sub> u C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, l-AUC<sub>24h</sub> u s-C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, l-AUC<sub>24h</sub> u s-C<sub>min</sub> 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<sub>min</sub>. Il-kawża prinċipali ta' dawn l-esponimenti baxxi huwa tnaqqis evidenti fl-esponiment għal cobicistat minhabba induzzjoni tal-enzimi assoċjata mat-tqala (ara taħt).

**Tabella 10. Riżultati farmakokinetiċi ta' darunavir totali wara għoti ta' darunavir/cobicistat bid-doża ta' 800/150 mg darba kuljum bhala parti minn skeda antiretrovirali, waqt it-tieni trimestru tat-tqala, it-tielet trimestru tat-tqala u wara t-twelid.**

Farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)	It-tieni trimestru tat-tqala (n=7)	It-tielet trimestru tat-tqala (n=6)	Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha) (n=6)
C <sub>max</sub> , ng/mL	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC <sub>24h</sub> , ng.sieġha/mL	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C <sub>min</sub> , 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<sub>max</sub>, l-AUC<sub>24h</sub>, u s-C<sub>min</sub> ta' cobicistat kienu 50%, 63%, u 83% aktar baxxi, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid. Matul it-tielet trimestru tat-tqala, is-C<sub>max</sub>, l-AUC<sub>24h</sub>, u s-C<sub>min</sub> 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-dem, il-fwied u t-tirojde. Tnaqqis varjabbli iżda limitat kien osservat fil-parametri li għandhom x'jaqsmu maċ-ċelluli ħomor tad-dem, flimkien ma' żieda fil-ħin parzjali tat-tromboplastin attiv.

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

Fi studju li sar fil-firien, in-numru ta' corpora lutea u implantazzjonijiet kienu mnaqqsqa fil-preżenza ta' tossiċità tal-omm. Mill-bqija, ma kienx hemm effetti fuq 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-frieh qabel il-ftim u kien hemm ftit dewmien sakemm infethu l-għajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieh li wrew ir-rispons għall-ħasda fil 15-il ġurnata ta' treddieġ u naqqas is-soppravivenza tal-frieh waqt it-treddieġ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieh għas-sustanza attiva mill-ħalib u/jew tossiċità tal-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażaġh li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità oġhla b'konvulzjonijiet f'xi wħud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment oġhla milli fil-firien adulti wara doži komparabbli f' mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t 23 jum ta' hajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx tal-anqas parti minnha, kienet minħabba l-immaturità tal-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina fl-annimali żgħażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament ma ġew innutati fil-firien żgħażaġh li ngħataw doża ta' 1 000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500 mg/kg (doża ripetuta) mill-età



ta' 23 sa 50 ġurnata, u l-esponimenti u l-profil ta' tossiċità kienu komparabbli ma' dawk osservati f'firien adulti.

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

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

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

*Qalba tal-pillola:*

Cellulose, microcrystalline

Crospovidone

Hydroxypropylcellulose

Silica, colloidal anhydrous

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

Magnesium stearate (E470b)

*Rita ta' barra tal-pillola:*

Poly(vinyl alcohol)

Macrogol

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Iron oxide, yellow (E172) – għal 400 mg pilloli miksijin b'rita biss

Iron oxide, red (E172)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

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

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

*400 mg pilloli miksijin b'rita:*

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

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

*800 mg pilloli miksijin b'rita:*

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

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

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

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

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

*400 mg pilloli miksijin b'rita:*

- 30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/001
- 60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/002
- 90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/003
- 180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/004

*800 mg pilloli miksijin b'rita:*

- 30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/009
- 90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Jannar 2018

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Darunavir Krka 600 mg pilloli miksijin b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita (pillola)

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

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

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

- Għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti adulti li diġà 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-gisem ta' 15 il kg.

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

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

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

#### Pożoloġija

Darunavir 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-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għandu, għalhekk, jiġi kkonsultat qabel ma' jinbeda trattament b'darunavir.

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

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

*Pazjenti adulti li diġà ħadu trattament b'ART*

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

*Pazjenti adulti li qatt ma ħadu ART*

Għal rakkomazzjonijiet f'pazjenti li qatt ma ħadu ART qabel ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Darunavir Krka pilloli ta' 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' darunavir u ritonavir abbażi tal-piż f'pazjenti pedjatriċi hija pprovduta fit-tabella taħt.

**Tabella 1. Doża rrakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu trattament qabel (minn 3 snin sa 17-il sena) darunavir u ritonavir<sup>a</sup>.**

Piż tal-ġisem (kg)	Doża (darba kuljum mal-ikel)
≥ 15 kg sa < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum
≥ 30 kg sa < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum

<sup>a</sup>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 darunavir darbtejn kuljum li jittieħed ma' ritonavir u mal-ikel.

Skeda ta' trattament b'doża waħda kuljum ta' darunavir 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' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs)\* u li fil-plażma għandhom < 100 000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għadd ta' ≥ 100 ċellula x 10<sup>6</sup>/L ta' CD4+.

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

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

**Tabella 2. Doża rrakkomandata għall-pazjenti pedjatriċi li diġà ħadu trattament qabel (età minn 3 snin sa 17-il sena) għal darunavir u għal ritonavira.**

Piż tal-ġisem (kg)	Doża (darba kuljum mal-ikel)	Doża (darbtejn kuljum mal-ikel)
≥ 15 kg < 30 kg	600 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum	375 mg darunavir/50 mg ritonavir darbtejn kuljum
≥ 30 kg < 40 kg	675 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum	450 mg darunavir/60 mg ritonavir darbtejn kuljum
≥ 40 kg	800 mg darunavir/100 mg ritonavir darba kuljum	600 mg darunavir/100 mg ritonavir darbtejn kuljum

<sup>a</sup> 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-ġhoti ta' doża ta' darunavir/ritonavir darba kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma jkunu ħadu impeditur ta' protease tal-HIV qabel u l-iskeda tal-ġhoti ta' doża darbtejn kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti li jkunu diġà ħadu impeditur tal-protease tal-HIV.

#### *Parir dwar doži li jinqabzu*

F'każ li tinqabeż doża ta' darunavir u/jew ritonavir fi żmien 6 sigħat mill-ħin li s-soltu tittiehed, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża preskritta ta' darunavir u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk dan jiġi nnutat wara li jgħaddu iktar minn 6 sigħat mill-ħin li s-soltu tittiehed, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Persuni akbar fl-età*

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

##### *Indeboliment epatiku*

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

##### *Indeboliment renali*

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

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Darunavir/ritonavir m'għandux jintuża fi tfal li jkollhom piż tal-ġisem ta' inqas minn 15 il kg peress li d-doża għal din il-popolazzjoni għadha ma ġietx stabbilita (ara sezzjoni 5.1). darunavir/ritonavir m'għandux jintuża 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 darunavir u ritonavir hija pprovduta fit-tabelli t'hawn fuq.

##### *Tqala u wara t-twelid*

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

#### Metoduta' kif għandu jingħata

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva

elenkata fis-sezzjoni 6.1.

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

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

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

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

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

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

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

Darunavir jintrabat b'mod predominanti mal- $\alpha_1$ -glikoproteina aċida. Dan l-irbit mal-proteini jiddependi mill-koncentrazzjoni u jindika s-saturazzjoni tal-irbit. Għalhekk spostament ta' proteini ta' prodotti mediċinali li jintrabu b'mod qawwi mal- $\alpha_1$ -glikoproteina aċida, ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.5).

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

Darunavir użat flimkien ma' cobicistat jew doża baxxa ta' ritonavir darba kuljum f'pazjenti li diġà jkunu ħadu trattament b'ART qabel m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA  $\geq 100\ 000$  kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+  $< 100 \times 10^6/L$  (ara sezzjoni 4.2). Kombinazzjonijiet mal-aħjar skedi ta' għoti ta' dozi fl-isfond (OBRs - *optimised background regimen*) minbarra  $\geq 2$  NRTIs ma g'ewx 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

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

#### *Tqala*

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

#### Persuni akbarfl-età

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

#### Reazzjonijietqawwijafil-ġilda

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N=3 063) ta' darunavir/ritonavir, reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, li jistgħu jkunu imsejbin ma' deni u/jew livelli ta' transaminases li jogħlew, kienu rrapportati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u s-Sindrome ta' Stevens-Johnson kien irrappurtat b'mod rari (< 0.1%), u waqt l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq ġew irrappurtati nekroliżi epidermali tossika u reazzjoni akuta ta' bzieżaq b'materja mifruxa.

Darunavir għandu jitwaqqaf immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, gheja, uġigh fil-muskoli jew fil-ġogi, nfaft, selhiet fil-halq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

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

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

#### Tossicitàfil-fwied

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

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

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



## Pazjentib'kundizzjonijietko-eżistenti

### *Indeboliment epatiku*

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

### *Indeboliment renali*

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

### *Pazjenti morda bl-emofilja*

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

### *Parametri tal-piż u metabolici*

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

## Osteonekrozi

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

## Sindrome infjammatorjuta'rikostituzzjoniimmuni

Fil-pazjenti infettati bl-HIV li jkollhom defiċjenza tal-immunità serja fiż-żmien meta jinbeda t-trattament antiretrovirali b'għadd ta' medicini (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-patogeni 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 pnemonja ikkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u għandu jinbeda trattament fejn hemm bżonn. Flimkien ma dan, kienu nnutati r-riattivazzjoni ta' herpes simplex u herpes zoster fi studji kliniċi b'darunavir amministrat flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.

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

sezzjoni 4.8).

#### Prodotti medicinali li ma' jaqblux ma' danil-prodott

Diversi mill-istudji ta' interazzjonijiet saru b' doza ta' darunavir anqas minn dik rakkommandata. L-effetti fuq prodotti medicinali amministrati flimkien jista' għalhekk ikun stmat anqas milli veru huwa u monitoraġġ kliniku tas-sigurtà jista' jkun indikat. Għal informazzjoni sħiha dwar prodotti medicinali li ma' jaqblux ma' dan il-prodott ara sezzjoni 4.5.

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

Interazzjonijiet tal-medicina 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).

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f' adulti.

#### Prodotti medicinali li jistgħu jiġu affettwati minn darunavir intensifikat b' ritonavir

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

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

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

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

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

Għalkemm l-effett fuq CYP2C8 ġie studjat biss *in vitro*, l-amministrazzjoni ta' darunavir flimkien ma' ritonavir u prodotti medicinali primarjament immetabolizzati minn CYP2C8 (bħal paclitaxel,

rosiglitazone, repaglinide) tista' tirriżulta f'esponiment sistemiku mnaqqas għal dawn il-prodotti mediċinali, li jista' jnaqqas jew iqassar l-effett terapewtiku tagħhom.

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

#### 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-tnehhija 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-tnehhija 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 taht.

#### Tabella ta' interazzjoni

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

Diversi mill-istudji ta' prodotti mediċinali li ma jaqblux mal-prodott (indikati b'<sup>#</sup> tabella hawn taht) saru b'dozi ta' darunavir anqas minn daww irakkommandati jew b'ghoti 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 taht ta' eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhijiex komprensiva u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tittiehed flimkien ma' darunavir għandha tiġi kkonsultata għal informazzjoni marbuta mar-rotta ta' metabolizmu, is-sensiela ta' reazzjonijiet ta' interazzjoni, riskji possibbli, u azzjonijiet speċifiċi li għandhom jittiehdu dwar l-ghoti tagħhom flimkien.

**Tabella 3. Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet tad-doża ma' prodotti mediċinali oħrajn.**

Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%)	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-ghoti ta' mediċini flimkien
<b>ANTIRETROVIRALI HIV</b>		
<i>Impedituri ta' integrase strand transfer</i>		
Dolutegravir	dolutegravir AUC $\downarrow$ 22% dolutegravir C <sub>24h</sub> $\downarrow$ 38% dolutegravir C <sub>max</sub> $\downarrow$ 11% darunavir $\leftrightarrow$ * * BI-użu ta' tqabbil bejn l-istudji ma' data farmakokinetika storika	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dolutegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir	Xi studji kliniċi jissuggerixxu illi raltegravir jista' jikkawża tnaqqis modest fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma.	Fil-preżent l-effett ta' raltegravir fuq il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma ma jidherx li huwa klinikament relevanti. Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u raltegravir jistgħu jintużaw

		mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<b>Impedituri ta' nucleo(s/t)ide reverse transcriptase (NRTIs)</b>		
Didanosine 400 mg darba kuljum.	didanosine AUC ↓ 9% didanosine C <sub>min</sub> ND didanosine C <sub>max</sub> ↓ 16% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u ma' didanosine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża. Didanosine għandu jingħata fuq stonku vojjt, għalhekk huwa għandu jingħata siegħa qabel jew sagħtejn wara li darunavir/ritonavir jingħataw mal-ikel.
Tenofovir disoproxil 245 mg darba kuljum	tenofovir AUC ↑ 22% tenofovir C <sub>min</sub> ↑ 37% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 24% #darunavir AUC ↑ 21% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 24% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 16% (↑ tenofovir mill-effett fuq it-trasport b'MDR-1 fit-tubi ż-żgħar tal-kilwa)	Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi tista' tkun indikata meta darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġà għandhom mard sistemiku jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jiehdusustanzi nefrotossici.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża rrakkomandata ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide hija 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' darunavir b'doża baxxa ta' ritonavir.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Ma kinux studjati. Fuq bażi tar-rotot differenti tat-tnehhija tal-NRTIs l-oħra, zidovudine, emtricitabine, stavudine, lamivudine, li primarjament jitnehhew mill-kilwa, u abacavir li l-metaboliżmu tiegħu mhux medjat minn CYP450, l-ebda interazzjonijiet ma huma mistennija għal dawn is-sustanzi mediċinali u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jintuża ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża.
<b>Impedituri tan-non-nucleo(s/t)ide reverse transcriptase (NNRTIs)</b>		
Efavirenz 600 mg darba kuljum	efavirenz AUC ↑ 21% efavirenz C <sub>min</sub> ↑ 17% efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 15% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 31% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 15% (↑ efavirenz minn impediment ta' CYP3A) (↓ darunavir minn induzzjoni ta' CYP3A)	Sorveljanza klinika għal tossicità tas-sistema ċentrali nervuża assoċjata ma' zieda fl-esponiment għal efavirenz tista' tkun indikata meta darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz.  Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C <sub>min</sub> . ta' darunavir anqas minn dak li huwa l-

		aħjar. Jekk efavirenz se jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandha tintuża l-iskeda ta' għoti ta' doġi ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4).
Etravirine 100 mg darbtejn kuljum	etravirine AUC ↓ 37% etravirine C <sub>min</sub> ↓ 49% etravirine C <sub>max</sub> ↓ 32% darunavir AUC ↑ 15% darunavir C <sub>min</sub> ↔ darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doġa baxxa ta' ritonavir u etravirine 200 mg darbtejn kuljum jista' jingħata mingħajr aġġustamenti fid-doġa.
Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum	nevirapine AUC ↑ 27% nevirapine C <sub>min</sub> ↑ 47% nevirapine C <sub>max</sub> ↑ 18% #darunavir: il-konċentrazzjonijiet kienu konsistenti ma' data storika (↑ nevirapine minn impediment ta' CYP3A)	Darunavir mogħti flimkien ma' doġa baxxa ta' ritonavir u ma' nevirapine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doġa.
Rilpivirine 150 mg darba kuljum	rilpivirine AUC ↑ 130% rilpivirine C <sub>min</sub> ↑ 178% rilpivirine C <sub>max</sub> ↑ 79% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 11% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doġa baxxa ta' ritonavir u ma' rilpivirine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doġa.
<b>Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – mingħajr l-għoti addizzjonali ta' doġa baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom<sup>†</sup></b>		
Atazanavir 300 mg darba kuljum	atazanavir AUC ↔ atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 52% atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 11% #darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔  Atazanavir: tqabbil ta' atazanavir/ritonavir 300/100 mg darba kuljum ma' atazanavir 300 mg darba kuljum flimkien ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum. Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma' atazanavir 300 mg darba kuljum.	Darunavir mogħti flimkien ma' doġa baxxa ta' ritonavir u ma' atazanavir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doġa.
Indinavir 800 mg darbtejn kuljum	indinavir AUC ↑ 23% indinavir C <sub>min</sub> ↑ 125% indinavir C <sub>max</sub> ↔ #darunavir AUC ↑ 24% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 44% #darunavir C <sub>max</sub> ↑ 11%  Indinavir: tqabbil ta' indinavir/ritonavir 800/100 mg darbtejn kuljum ma' indinavir/darunavir/ritonavir	Meta jintuża flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doġa baxxa ta' ritonavir, jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doġa ta' indinavir minn 800 mg darbtejn kuljum għal 600 mg darbtejn kuljum f'każ ta' intolleranza.

	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.	
Saquinavir 1 000 mg darbtejn kuljum	#darunavir AUC ↓ 26% #darunavir C <sub>min</sub> ↓ 42% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% saquinavir AUC ↓ 6% saquinavir C <sub>min</sub> ↓ 18% saquinavir C <sub>max</sub> ↓ 6%  Saquinavir: tqabbil ta' saquinavir/ritonavir 1 000/100 mg darbtejn kuljum ma' saquinavir/darunavir/ritonavir 1 000/400/100 mg darbtejn kuljum Darunavir: tqabbil ta' darunavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum ma' darunavir/ritonavir 400/100 mg flimkien ma' saquinavir 1 000 mg darbtejn kuljum	Mhuwiex irrakkomandat li thallat saquinavir ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
<b>Impedituri ta' Protease (PIs) ta' HIV – bl-ghoti ta' doża baxxa ta' ritonavir flimkien magħhom †</b>		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum	lopinavir AUC ↑ 9% lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 23% lopinavir C <sub>max</sub> ↓ 2% darunavir AUC ↓ 38%‡ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 51%‡ darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21%‡	Minhabba tnaqqis fl-esponiment (AUC) ta' darunavir b'40%, doži xierqa tat-tahlita ma' ġewx stabbiliti. Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u t-tahlita tal-prodott lopinavir/ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Lopinavir/ritonavir 533/133.3 mg darbtejn kuljum	lopinavir AUC ↔ lopinavir C <sub>min</sub> ↑ 13% lopinavir C <sub>max</sub> ↑ 11% darunavir AUC ↓ 41% darunavir C <sub>min</sub> ↓ 55% darunavir C <sub>max</sub> ↓ 21% ‡ ibbażata fuq valuri tad-doża mhux normalizzati	
<b>ANTAGONISTI TA' CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum	maraviroc AUC ↑ 305% maraviroc C <sub>min</sub> ND maraviroc C <sub>max</sub> ↑ 129% konċentrazzjonijiet ta' darunavir, ritonavir kienu konsistenti ma' data storika	Id-doża ta' maraviroc għandha tkun 150 mg darbtejn kuljum meta jingħata ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
<b>ANTAGONIST TAL-ADRENORIĊETTUR α1</b>		
Alfuzosin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u alfuzosin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<b>ANESTETIKU</b>		
Alfentanil	Ma' ġiex studjat. Il-metaboliżmu ta' alfentanil huwa medjat permezz ta' CYP3A, u fil-fatt jista' jiġi impedit minn darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	L-użu flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir jista' jeħtieġ li titnaqqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ għar-riskji ta' depressjoni respiratorja li tiegħu fit-tul jew li dhum ma' sseħħ.

<b>ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI</b>		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone  Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antiarritmiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew ta' CYP2D6)	Hija meħtieġa l-kawtela u jekk ikun disponibbli, huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika għal dawn l-antiarritmiċi meta jingħataw flimkien ma' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir.  Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazine huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża waħda ta' 0.4 mg	digoxin AUC ↑ 61% digoxin C <sub>min</sub> ND digoxin C <sub>max</sub> ↑ 29% (↑ digoxin x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Minhabba li digoxin għandu indici terapewtiku strett, huwa rakkomandat li fil-bidu tat-ttrattament tiġi preskritta l-aktar doża baxxa possibbli ta' digoxin f'każ li digoxin jingħata lill-pazjenti li qed jiehdu terapija b'darunavir/ritonavir. Id-doża ta' digoxin għandha tiġi ttitrata b'attenzjoni biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jiġi stmat l-istat kliniku globali tal-pazjent.
<b>ANTIBIJOTIKU</b>		
Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum	clarithromycin AUC ↑ 57% clarithromycin C <sub>min</sub> ↑ 174% clarithromycin C <sub>max</sub> ↑ 26% #darunavir AUC ↓ 13% #darunavir C <sub>min</sub> ↑ 1% #darunavir C <sub>max</sub> ↓ 17% Konċentrazzjonijiet ta' 14-OH-clarithromycin ma kinux b'tali mod li setgħu jiġu identifikati meta ngħata flimkien ma' darunavir ritonavir. (↑clarithromycin minn impediment ta' CYP3A u x'aktarx minn impediment ta' P-gp)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.  Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi għandu jiġi kkonsultat is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' clarithromycin għad-doża rakkomandata.
<b>ANTIAGOAGULANTI/INIBITUR TAL-AGGREGAZZJONI TAL-PLEJTLITS</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Ma ġewx studjati. L-ġħoti ta' darunavir flimkien ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	L-użu ta' darunavir intensifikat ma' antikoagulant orali dirett (DOAC, direct oral anticoagulant) li huwa metabolizzat minn CYP3A4 u trasportat minn P-gp mhuwiex irrakkomandat għax dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm.
Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/ritonavir 800/100 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 72%	Darunavir/ritonavir: Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tad-DOAC għandu jkun ikkunsidrat meta DOAC li huwa

Ticagrelor	dabigatran $C_{max}$ ↑ 64%  darunavir/ritonavir 800/100 mg darba <u>kuljum:</u> dabigatran AUC ↑ 18% dabigatran $C_{max}$ ↑ 22%	trasportat minn P-gp iżda mhux metabolizzat minn CYP3A4, li jinkludi dabigatran etexilate u edoxaban, ikun mogħti fl-istess hin ma' darunavir/rtv.
Clopidogrel	Fuq bażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-ġħoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' ticagrelor (CYP3A u/jew inibizzjoni ta' P-glycoprotein).	L-ġħoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' ticagrelor huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Warfarin	Ma ġewx studjati. L-ġħoti flimkien ta' clopidogrel ma' darunavir intensifikat huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjoni tal-metabolit attiv ta' clopidogrel fil-plażma, li jista' jnaqqas l-attività ta' kontra-l-plejtlets ta' clopidogrel.	L-ġħoti ta' clopidogrel flimkien ma' darunavir intensifikat mhuwiex irrakkomandat. Huwa rrakkomandat l-użu ta' antiplejtlets oħra li ma jgħux affettwati minn inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel).
Warfarin	Ma ġiex studjat. Koncentrazzjonijiet ta' warfarin jistgħu jiġu affettwati meta jingħata flimkien ma' darunavir b' doża baxxa ta' ritonavir miegħu.	Huwa rrakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
<b>ANTIKONVULŻIVI</b>		
Phenobarbital Phenytoin	Ma ġewx studjati. Phenobarbital u phenytoin huma mistennija li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' darunavir u tal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' dawn il-medicini.
Carbamazepine 200 mg darbtejn kuljum	carbamazepine AUC ↑ 45% carbamazepine $C_{min}$ ↑ 54% carbamazepine $C_{max}$ ↑ 43% darunavir AUC ↔ darunavir $C_{min}$ ↓ 15% darunavir $C_{max}$ ↔	Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal darunavir/ritonavir. Jekk hemm hteġa li darunavir/ritonavir u carbamazepine jingħataw flimkien, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal każijiet avversi li jisgħu jsehħu li għandhom x'jaqsmu ma' carbamazepine. Il-koncentrazzjonijiet ta' carbamazepine għandhom jiġu ssorveljati u d-doża tiegħu għandha tiġi titrata għal rispons adegwat. Fuq bażi tas-sejbiet, id-doża ta' carbamazepine tista' tkun teħtieġ tnaqqis b'25% sa 50% fil-preżenza ta' darunavir/ritonavir.
Clonazepam	Ma ġiex studjat. L-ġħoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' clonazepam jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta jingħataw darunavir intensifikat mogħti flimkien ma' clonazepam.
<b>ANTIDEPRESSANTI</b>		
Paroxetine	paroxetine AUC ↓ 39%	Jekk jingħataw antidepressanti



20 mg darba kuljum	paroxetine $C_{min}$ ↓ 37% paroxetine $C_{max}$ ↓ 36% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↔ #darunavir $C_{max}$ ↔	flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, il-mod li bih huwa rrakkomandat li dan għandu jsir huwa titrazzjoni tal- antidepressant abbaži ta' stima klinika tar-rispons tal-antidepressant.
Sertraline 50 mg darba kuljum	sertraline AUC ↓ 49% sertraline $C_{min}$ ↓ 49% sertraline $C_{max}$ ↓ 44% #darunavir AUC ↔ #darunavir $C_{min}$ ↓ 6% #darunavir $C_{max}$ ↔	Barra dan, il-pazjenti li qegħdin fuq doża stabbli ta' dawn l- antidepressanti, li jibdedw trattament b' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir, għadhom jiġu ssorveljati għar-rispons tal-antidepressant.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	L-użu flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dawn l-antidepressanti jista' jżid il- koncentrazzjonijiet tal-antidepressant. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jingħata flimkien ma' dawn l-antidepressanti u jista' jkun meħtieġ agġustament fid- doża ta' dawn l-antidepressanti.
<b>MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR</b>		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ghoti ta' domperidone flimkien ma' darunavir intensifikat huwa kontraindikat.
<b>ANTIFUNGALI</b>		
Voriconazole	Ma ġiex studjat. Ritonavir jista' jnaqqas il- koncentrazzjonijiet ta' voriconazole fil- plażma. (induzzjoni tal-enzimi CYP450)	Voriconazole m'għandux jingħata ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hlief jekk stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.
Fluconazole Isavuconazole Itraconazole Posaconazole	Ma ġiex studjat. Darunavir jista' jżid il- koncentrazzjonijiet tal-mediċina antifungali fil-plażma u posaconazole, isavuconazole, itraconazole jew fluconazole jistgħu' jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' darunavir. (inibizzjoni ta' CYP3A u/jew P-gp)	Hija meħtieġa l-kawtela u hija rrakkomandata s-sorveljanza klinika. Meta l-ghoti tagħhom flimkien jkun meħtieġ id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandhiex taqbeż il- 200 mg.
Clotrimazole	Ma ġiex studjat. L-użu sistemiku konkomitanti ta' clotrimazole u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew clotrimazole fil-plażma. darunavir AUC <sub>24siegħa</sub> ↑ 33% (ibbażat fuq mudell ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni)	
<b>MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA</b>		
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-kliwi jew tal- fwied jekk ikun meħtieġ trattament b' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Għal

		pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied colchicine ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
<b>MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA</b>		
Artemether/ Lumefantrine 80/480 mg, 6 doži wara 0, 8, 24, 36, 48, u 60 siegħa	artemether AUC ↓ 16% artemether C <sub>min</sub> ↔ artemether C <sub>max</sub> ↓ 18% dihydroartemisinin AUC ↓ 18% dihydroartemisinin C <sub>min</sub> ↔ dihydroartemisinin C <sub>max</sub> ↓ 18% lumefantrine AUC ↑ 175% lumefantrine C <sub>min</sub> ↑ 126% lumefantrine C <sub>max</sub> ↑ 65% darunavir AUC ↔ darunavir C <sub>min</sub> ↓ 13% darunavir C <sub>max</sub> ↔	Il-kombinazzjoni ta' darunavir u artemether/lumefantrine tista' tintuża mingħajr agġustamenti fid-doża; madankollu, minhabba ż-żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.
<b>ANTIMIKOBATTERIĊI</b>		
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 virologiku u żvilupp ta' rezistenza (induzzjoni tal-enzima CYP450). Waqt provi biex jingheleb it-tnaqqis fl-esponiment billi tiżdied id-doża ta' impedituri ta' protease oħra mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, dehru reazzjonijiet tal-fwied bi frekwenza għolja b'rifampicin.	It-tahlita ta' rifapentine u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhijiex irrakkomandata.  It-tahlita ta' rifampicin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Rifabutin 150 mg ġurnata iva u oħra le	rifabutin AUC** ↑ 55% rifabutin C <sub>min</sub> ** ↑ ND rifabutin C <sub>max</sub> ** ↔ darunavir AUC ↑ 53% darunavir C <sub>min</sub> ↑ 68% darunavir C <sub>max</sub> ↑ 39% ** total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina originali + il-metabolit 25-O-desacetyl)  Il-pova ta' interazzjoni wriet esponiment sistemiku kuljum għal rifabutin kumparabbli bejn trattament bi 300 mg darba kuljum waħdu u b' 150 mg ġurnata iva u oħra le flimkien ma' darunavir/ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) b'żieda ta' madwar 10 darbiet aktar fl-esponiment ta' kuljum għall-metabolit attiv 25-O-desacetylrifabutin. Barra minn hekk, l-AUC tat-total tan-nofsijiet attivi ta' rifabutin (medicina originali + il-metabolit 25-O-desacetyl)	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 žieda fis-sorveljanza għal każijiet avversi relatati ma' rifabutin hija meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu din it-tahlita flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir. Fil-każ ta' kwistjonijiet ta' sigurtà, žieda itwal fl-intervall ta' bejn id-doži ta' rifabutin u/jew sorveljanza tal-livelli ta' rifabutin għandha tiġi kkunsidrata. Għandhom jiġu kkunsidrati l-gwidi ufficjali dwar it-trattamentxieraq tat-tuberkulozi f'pazjenti infettati bl-HIV. Fuq bażi tal-profil ta' sigurtà ta' darunavir/ritonavir, iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-preżenza ta' rifabutin ma tinħtieġ

	<p>ždiedet b' 1.6 drabi aktar, filwaqt li s-Cmax baqgħet kumparabbli. Hemm nuqqas ta' <i>data</i> dwar tqabbil ma' doża ta' riferenza ta' 150 mg darba kuljum.</p> <p>(Rifabutin huwa induttur u substrat għal CYP3A). Żieda fl-esponiment sistemiku għal darunavir kienet osservata meta darunavir mogħti flimkien ma' 100 mg ritonavir inġhata flimkien ma' rifabutin (150 mg gurnata iva u ohra le).</p>	<p>aġġustament fid-doża ta' darunavir/ritonavir.</p> <p>Fuq bażi ta' mmudellar farmakokinetiku, dan it-tnaqqis ta' 75% fid-dożaġġ japplika wkoll jekk il-pazjenti jirċievu rifabutin f' doži li mhumiex ta' 300 mg/kuljum.</p>
<b>ANTINEOPLASTIĊI</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</p> <p>Everolimus Irinotecan</p>	<p>Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antineoplastiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir li jwassal għall-possibbiltà ta' żieda fil-każijiet avversi li s-soltu jkunu assoċjati ma' dawn is-sustanzi.</p> <p>Għandu jkun hemm attenzjoni meta wiehed minn dawn is-sustanzi antineoplastiċi jingħata ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p> <p>L-għoti fl-istess waqt ta' everolimus jew irinotecan u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat.</p>
<b>ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI</b>		
<p>Quetiapine</p>	<p>Ma ġiex studjat. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>L-għoti fl-istess waqt ta' darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir u quetiapine hu kontraindikant peress li jista' jżid it-tossiċità marbuta ma' quetiapine. Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' quetiapine jistgħu jwasslu għal koma (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Perphenazine Risperidone Thioridazine</p> <p>Lurasidone Pimozide Sertindole</p>	<p>Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antipsikotiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A, CYP2D6 u/jew P-gp)</p>	<p>Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' dawn il-mediċini meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p> <p>L-għoti fl-istess waqt ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u lurasidone, pimozide jew sertindole huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).</p>
<b>IMBLOKKATURI TAR-RIĊETTURI β</b>		
<p>Carvedilol Metoprolol Timolol</p>	<p>Ma ġewx studjati. Darunavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi tar-riċetturi β fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6)</p>	<p>Hija rrakkomandata sorveljanza klinika meta darunavir jingħata flimkien ma' imblokkaturi tar-riċetturi β. Għandha titqies doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċettur β.</p>

<b>IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU</b>		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Ma ġewx studjati. Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jkun mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Sorveljanza klinika tal-effetti terapewtiċi u avversi hija rrakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
<b>KORTIKOSTEROJDI</b>		
Kortikosteroidi mmetabolizzati primarjament minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone)	Fluticasone: fi studju kliniku fejn kapsuli ta' 100 mg ritonavir darbtejn kuljum ingħataw flimkien ma' 50 µg fluticasone propionate mogħti ġol-imnieher (4 darbiet kuljum) għal 7 ijiem f'pazjenti b'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti filwaqt li l-livelli intrinziċi tal-cortisol naqsu b'bejn wieħed u ieħor 86% (90% CI 82 - 89%). Effetti akbar għandhom jkunu mistennija meta fluticasone jingħabed man-nifs. Effetti sistemici tal-kortikosteroidi inkluż is-sindrome ta' Cushing u soppressjoni adrenali ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone li jingħabed man-nifs jew li jingħata minn ġol-imnieher. L-effetti ta' esponiment sistemiku għoli għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma mhumieq magħhurfa.  Kortikosteroidi oħra: l-interazzjoni ma' gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, li jwassal għal konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' kortisol fis-serum.	L-użu flimkien ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u kortikosteroidi (ir-rotot kollha tal-ghoti) li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenali.  L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiegħ rrakkomandat hliief jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-pazjent ikun akbar mir-riskju, fejn f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi.  Kortikosteroidi alternattivi li huma inqas dipendenti fuq il-metabolizmu minn CYP3A eż. beclomethasone għandhom jitqiesu b'mod partikolari għal użu fit-tul.
Dexamethasone (sistemiku)	Ma ġiex studjat. Dexamethasone jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.
<b>ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN</b>		
Bosentan	Ma ġiex studjat. L-użu komkomitanti ta' bosentan u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma.  Bosentan huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew tal-farmakointensifikatur tiegħu fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	Meta mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir, it-tollerabbiltà tal-pazjent għal bosentan għandha tiġi mmonitorjata.
<b>ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ IL-VIRUS TAL-EPATITE C (HCV)</b>		

<b>impedituri tal-protease NS3-4A</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B)	L-użu ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuwiex rakkomandat li tagħti darunavir intensifikat flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
<b>PRODOTTI TAL-HXEJJEX</b>		
St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Ma ġiex studjat. St John's wort huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u ritonavir fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP450)	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> ) (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jkun diġà qed jiehu St John's wort, waqqaf is-St John's wort u jekk possibbli ċċekkja l-livelli virali. Esponiment għal darunavir (u anke esponiment għal ritonavir) jista' jkun li jżied malli jitwaqqaf St. John's wort. L-effett induttiv jista' jppersisti għal mill-anqas ġimagħtejn wara li jitwaqqaf it-trattament b' St John's wort.
<b>IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE</b>		
Lovastatin Simvastatin	Ma ġewx studjati. Lovastatin u simvastatin huma mistennija li jkollhom zieda aċċentwata fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (impediment ta' CYP3A)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' lovastatin jew simvastatin fil-plażma tista' tikkawża mijopatija, inkluż rabdomijalisi. L-użu konkometanti ta' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' lovastatin u simvastatin huwa għaldaqstant kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Atorvastatin 10 mg darba kuljum	atorvastatin AUC ↑ 3-4 drabi aktar atorvastatin C <sub>min</sub> ↑ ≈5.5-10 drabi aktar atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ ≈2 drabi aktar #darunavir/ritonavir	Meta l-ġhoti ta' atorvastatin u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa mixtieq, huwa rakkommandat li tinbeda doża ta' atorvastatin ta' 10 mg darba kuljum. Żieda bil-mod il-mod fid-doża ta' atorvastatin tista' tiġi adattata skont ir-rispons kliniku..
Pravastatin Doża waħda ta' 40 mg	pravastatin AUC ↑ 81% <sup>¶</sup> pravastatin C <sub>min</sub> ND pravastatin C <sub>max</sub> ↑ 63% <sup>¶</sup> zieda sa hames darbiet aktar dehret f' sottosett limitat ta' individwi	Meta jkun meħtieġ l-ġhoti ta' pravastatin flimkien ma' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rakkommandat li tinbeda l-aktar doża baxxa ta' pravastatin possibbli u d-doża tiżdied sakemm jinkiseb l-effett kliniku mixtieq filwaqt li jkun hemm sorveljanza għas-sigurtà.
Rosuvastatin 10 mg darba kuljum	rosuvastatin AUC ↑ 48% <sup>¶</sup> rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 144% <sup>¶</sup>	Meta jkun meħtieġ l-ġhoti ta' rosuvastatin flimkien ma' darunavir

	ibbażat fuq <i>data</i> pubblikata b' darunavir/ritonavir	mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa rakkomandat 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.
<b>SUSTANZI OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI</b>		
Lomitapide	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-għoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<b>ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H<sub>2</sub></b>		
Ranitidine 150 mg darbtejn kuljum	# darunavir AUC ↔ # darunavir C <sub>min</sub> ↔ # darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jingħata flimkien ma' antagonisti tar-riċetturi H <sub>2</sub> mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Cyclosporin Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Ma gēwx studjati. Esponiment għal dawn l-immunosoppressanti se jiżdied meta jingħataw flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-medicina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-għoti tagħhom flimkien.  L-użu flimkien ta' everolimus u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat.
<b>AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINGĠIBDU MAN-NIFS</b>		
Salmeterol	Ma gēix studjat. L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma.	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat. It-tahlita tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' każijiet kardjovaskulari avversi b' salmeterol li jinkludu l-intervall QT jitwal, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus
<b>ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI/TRATTAMENT TA' DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI</b>		
Methadone doża individwali fuq firxa minn 55 mg sa 150 mg darba kuljum	R(-) methadone AUC ↓ 16% R(-) methadone C <sub>min</sub> ↓ 15% R(-) methadone C <sub>max</sub> ↓ 24%	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' darunavir/ritonavir. Madankollu, jista' jkun hemm bżonn doża oghla ta' methadone meta jingħata b' mod konkomitanti għal perjodu itwal ta' żmien minhabba induzzjoni tal-metabolizmu permezz ta' ritonavir. Għalhekk sorveljanza klinika hija rakkomandata minhabba li t-trattament ta' manteniment jista' jkollu bżonn ikun aġġustat f'xi pazjenti.

Buprenorphine/naloxone 8/2 mg–16/4 mg darba kuljum	buprenorphine AUC ↓ 11% buprenorphine C <sub>min</sub> ↔ buprenorphine C <sub>max</sub> ↓ 8% norbuprenorphine AUC ↑ 46% norbuprenorphine C <sub>min</sub> ↑ 71% norbuprenorphine C <sub>max</sub> ↑ 36% naloxone AUC ↔ naloxone C <sub>min</sub> ND naloxone C <sub>max</sub> ↔	Ir-rilevanza klinika taż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' norbuprenorphine ma' gietx stabbilita. Jista' ma' jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta jinghata flimkien ma' darunavir/ritonavir iżda soveljanza klinika b'attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rrakkomandata.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi darunavir intensifikat jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-analżeġiċi fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta darunavir intensifikat jinghata ma' dawn l-analżeġiċi.
<b>KONTRACETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU</b>		
Drospirenone Ethinylestradiol (3 mg/0.02 mg darba kuljum)	Ma' għiex studjat b' darunavir/ritonavir.	Meta darunavir jinghata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-possibbiltà ta' iperkalemja.
Ethinylestradiol Norethindrone 35 µg/1 mg darba kuljum	AUC ta' ethinylestradiol ↓ 44% <sup>β</sup> C <sub>min</sub> ta' ethinylestradiol ↓ 62% <sup>β</sup> C <sub>max</sub> ta' ethinylestradiol ↓ 32% <sup>β</sup> AUC ta' norethindrone ↓ 14% <sup>β</sup> C <sub>min</sub> ta' norethindrone ↓ 30% <sup>β</sup> C <sub>max</sub> ta' norethindrone ↔ <sup>β</sup> <sup>β</sup> b' darunavir/ritonavir	Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rrakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estrogenu jinghataw flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir.  Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estrogenu bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estrogenu.
<b>ANTAGONIST TAL-OPIOJDI</b>		
Naloxegol	Ma' għiex studjat.	L-għoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikata.
<b>IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)</b>		
Għat-trattament ta' anormalità erettili Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Fi studju ta' interazzjoni <sup>#</sup> , esponiment sistemiku kumparabbli għal sildenafil kien osservat bit-teħid ta' doża unika ta' 100 mg sildenafil wahdu u teħid ta' doża unika ta' 25 mg sildenafil mogħti ma' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.	L-għoti ta' avanafil u darunavir ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' impedituri oħra ta' PDE-5 għat-trattament ta' anormalità erettili ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' darunavir mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakkomandata doża wahda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'48 siegħa, doża wahda ta'

		vardenafil li ma taqbiż 2.5 mg f'72 siegħa jew doża 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 gietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun mogħti flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir. Hemm żieda fil-possibiltà ta' każijiet avversi assoċjati ma' sildenafil (li jinkludu disturbi fil-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni li ddum għal tul ta' ħin u sinkope). Għalhekk l-għoti ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun flimkien ma' darunavir u doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat
<b>IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON</b>		
Omeprazole 20 mg darba kuljum	#darunavir AUC ↔ #darunavir C <sub>min</sub> ↔ #darunavir C <sub>max</sub> ↔	Darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jingħata flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<b>SEDATTIVI/IPNOTIĊI</b>		
Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterali) Zoldipem	Ma ġewx studjati. Sedattivi/ipnotiċi huma metabolizzati b' mod estensiv permezz ta' CYP3A. L-għoti flimkien ma' darunavir/ritonavir jista' jikkawża żidiet kbira fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-mediċini.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ klinku meta darunavir jingħata flimkien ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u għandha titqies doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi.
Midazolam (orali) Triazolam	Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir huwa jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dan il-benzodiazepine. <i>Data</i> minn użu ta' midazolam parenterali flimkien ma' impedituri oħra tal-protease, tissuggerixxi żieda ta' bejn 3 u 4 darbiet aktar fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	Jekk midazolam parenterali jingħata flimkien ma' darunavir 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.  Darunavir ma' doża baxxa ta'



		ritonavir ma' triazolam jew midazolam orali huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
<b>TRATTAMENT GHAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA</b>		
Dapoxetine	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' darunavir intensifikat flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikati.
<b>MEDIĊINI UROLOĠIĊI</b>		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

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

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

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

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

##### Tqala

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

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

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

##### Treddiġh

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

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

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

##### Fertilità

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

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Darunavir flimkien ma' ritonavir m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madanakollu, kien irrappurtat sturdament f'xi wħud mill-pazjenti waqt

trattament b'kors ta' mediċini li kien fihom darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u dan għandu jinżamm fil-moħħ meta jiġi kkunsidrat jekk pazjent għandux hila jsuq jew ihaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarjatal-profilta'sigurtà

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

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

##### Lista tabularitar-reazzjonijietavversi

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

**Tabella 4. Reazzjonijiet avversi osservati b'darunavir/ritonavir fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq**

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA Kategorija ta' frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	
mhux komuni	herpes simplex
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
mhux komuni	tromboċitopenija, newtropenija, anemija, lewkopenija
rari	żieda fl-għadd ta' eosinofili
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, sensitività eċċessiva (għall-mediċina)
<i>Disturbi fis-sistema endokrinarja</i>	
mhux komuni	ipotirojdiżmu, żieda fl-ormon li jistimula it-tirojde fid-demem
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	

komuni	dijabete mellitus, ipertriglicerajdimja, iperkolesterolimja, iperlipidimja
mhux komuni	gotta, anoreksja, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż, žieda fil-piż, iperglicemija, rezistenza għall-insulina, tnaqqis fil-lipoproteina ta' densità għolja, žieda fl-aptit, polidipsja, žieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	insomnija
mhux komuni	depressjoni, diżorjentament, ansjetà, disturb fl-irqad, ħolm mhux normali, ħmar il-lejl, tnaqqis fil-libido
rari	stat konfużjonali, bidla fil-burdata, irrikwitezza
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni	uġiġh ta' ras, newropatija periferali, sturdament
mhux komuni	letargija, paraestesija, ipoestesija, disgewżja, disturb fl-attenzjoni, indeboliment tal-memorja, heddla ta' rqađ
rari	sinkope, konvulżjoni, agewżja, disturb fir-ritmu tal-faži tal-irqad
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	
mhux komuni	iperimija konguntivali, għajn xotta
rari	disturb tal-vista
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
mhux komuni	vertigo
<i>Disturbi fil-qalb</i>	
mhux komuni	infart miokardijaku, angina pectoris, QT tal-elettrokardjogram imtawwal, takikardija
rari	infart mijokardijaku akut, bradikardja tas-sinus, palpatazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	pressjoni għolja, fwawar
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
mhux komuni	qtuġh ta' nifs, sogħla, epistassi, irritazzjoni fil-gerżuma
rari	rinorea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
komuni ħafna	dijarea
komuni	rimettar, tqalligh, uġiġh fl-addome, žieda fl-amylase fid-demm, dispepsja, nefha fl-addome, gass
mhux komuni	pankreatite, gastrite, mard ta' rifluss gastroesofagali, stomatite bl-afte, taqligh, ħalq xott, nefha fl-addome, skonfort fl-addome, stitikezza, žieda fil-lipase, tifwieq, disastesija orali
rari	stomatite, rimettar bid-demm, kejlite, xofftejn xotti, ilsien miksi
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	

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
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
komuni	raxx (inkluż makulari, makulopapulari, papulari, raxx bil-ħmura u bil-ħakk), ħakk
mhux komuni	aņġjoedima, raxx mifruż, dermatite allergika, urtikarja, ekżema, ħmura, iperidrosi, ġharaq 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 mifruża
<i>Disturbi muskolu-skeltriki u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	mijałġja, osteonekrożi, spażmi fil-muskoli, dġħufija fil-muskoli, artralġja, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, osteoporozżi, żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm
rari	ebusija muskuloskeletalika, artrite, ebusija tal-ġoġ
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
mhux komuni	insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali, nefrolitjażi, żieda fil-kreatinina fid-demm, proteinurja, bilirubinurja, disurja, nokturja, pollakijurja
rari	tnaqqis fit-tneħħija renali tal-kreatinina
rari	nefropatija tal-kristalli <sup>§</sup>
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	disfunzjoni tal-erezzjoni, ġinekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	astenja, ġheja
mhux komuni	deni, uġiġħ fis-sider, edima periferali, telqa' mingħajr sinjali ta' mard, thoss is-shana, irritabbiltà, uġiġħ
rari	tkexkix ta' bard, ma thossokx normali, kserożi

<sup>§</sup> 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".

#### Deskriżżjonita' ġħažlata' reazzjonijietaversi

##### *Raxx*

Fi provi kliniċi, ir-raxx kien il-biċċa l-kbira ħafif sa moderat, li ħafna drabi seħħ fl-ewwel erba' ġimġħat tat-trattament u fieq meta tkomplew jittieħdu aktar doži. 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 darunavir/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' dawk li kien fihom darunavir/ritonavir mingħajr

raltegravir jew raltegravir minghajr darunavir/ritonavir. Ir-raxx li kien ikkunsidrat mill-investigatur li kien relatat mal-medicina, sehħ f'rati simili. Ir-rati ta' raxx agġustati għall-esponiment (il-kawżalità kollha) kienu 10.9, 4.2, u 3.8 għal kull 100 sena ta' pazjent (PYR), rispettivament; u għal raxx relatat mal-medicina kienu 2.4, 1.1, u 2.3 għal kull 100 PYR, rispettivament. Ir-raxx osservat fl-istudji kliniċi kien minn hafif sa moderat fis-severità u ma rriżultax fit-twaqqif tat-terapija (ara sezzjoni 4.4).

#### *Parametri metabolici*

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

#### *Anormalitajiet muskuluskeletriċi*

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

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

#### *Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni*

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

#### *Fsada f'pazjenti li għandhom l-emofilja*

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

#### Popolazzjonipedjatrika

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

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjalioħra

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

Fost 1 968 pazjent li kienu ħadu trattament qabel u li kienu qed jirċievu darunavir flimkien ma' ritonavir 600 mg/100 mg darbtejn kuljum, 236 pazjent kienu ko-infettati bl-epatite B jew Ċ. Pazjenti ko-infettati kellhom aktar probabbiltà li jkollhom zieda 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' darunavir jikkonsisti f' miżuri ġenerali ta' għajjuna inkluż monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Minħabba li darunavir jehel ħafna mal-proteini tad-dem, 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.

#### Mekkaniżmuta'azzjoni

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

#### Attività antivirali *in vitro*

Darunavir juri attività kontra razez tal-laboratorju u ċelluli puri ta' virusis iżolati klinikament ta' HIV-1 u razez tal-laboratorju ta' HIV-2 f'linji ta' ċelluli T infettati b'mod akut, ċelluli mononukleari periferali tad-dem 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- < 0.1 to 4.3 nM.

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

#### Reżistenza

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

darunavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir tnaqqas meta 3 RAMs (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L jew M, T74P, L76V, I84V u L89V) ta' darunavir jew aktar kienu preżenti fil-linja bażi jew meta dawn il-mutazzjonijiet żviluppaw waqt it-trattament.

Il-linja bażi li tiżdied fid-drabi ta' tibdil fl-EC<sub>50</sub> (FC) ta' darunavir kienet assoċjata ma' tnaqqis fir-rispons viroloġiku. L-aktar punt baxx u l-ogħla punt ta' waqfien kliniku ta' 10 u 40 kienu identifikati. Iżolati bil-linja bażi ta' FC ≤ 10 huma suxxettibbli; iżolati b' FC > 10 sa 40 għandhom suxxettibbiltà mnaqqsa, iżolati b'FC > 40 huma rezistenti (ara Riżultati kliniċi).

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

L-aktar rati baxxi ta' żvilupp ta' virus tal-HIV rezistenti huma osservati f'pazjenti li qatt ma ħadu trattament b'ART qabel li jkunu ttrattatighall-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.

**Tabella 5. 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
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=343	darunavir/ ritonavir 800/100 mg darba kuljum N=294	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=296	darunavir/ ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N=298
Numru totali ta' fallimenti viroloġiċi <sup>a</sup> , n (%)	55 (16.0%)	65 (22.1%)	54 (18.2%)	31 (10.4%)
Persuni li marru lura għal li kienu Individwi li qatt ma kienu soppressi	39 (11.4%) 16 (4.7%)	11 (3.7%) 54 (18.4%)	11 (3.7%) 43 (14.5%)	16 (5.4%) 15 (5.0%)
Numru ta' individwi b'falliment viroloġiku u ġenotipi fl-aħħar tal-provi f'par mal-linja bażi, li żviluppaw mutazzjonijiet <sup>b</sup> 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

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

<sup>b</sup> IAS-listi tal-USA

### Reżistenzainkroċjata

L-FC ta' darunavir kien anqas minn 10 għal 90% minn 3 309 virusis iżolati klinikament rezistenti għal amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir u/jew tipranavir li juri li l-virusis rezistenti 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 ta' Darunavir Krka pilloli ta' 400 mg u 800 mg.

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

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

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

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

**Tabella 6. D-dejta tal-effikaċja tal-analiżi ta' 48 ġimgħa mill-prova *TITAN*.**

TITAN			
Effetti	darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=298	lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum + OBR N=297	Differenza fit-trattament (95% CI tad-differenza)
HIV-1 RNA < 50 kopja/ml <sup>a</sup>	70.8% (211)	60.3% (179)	10.5% (2.9; 18.1) <sup>b</sup>
il-medjan ta' tibdil fl- għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi ( $\times 10^6/L$ ) <sup>c</sup>	88	81	

<sup>a</sup> Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-differenza fil-% tar-rispons

<sup>c</sup> NC=F

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



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

**Tabella 7. Analizi tal-effikaċja tal-istudju ODIN.**

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

<sup>a</sup> Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-differenza fil-% tar-rispons

<sup>c</sup> Gruppi ta' virusis ġejjin mill-istess antenat A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, u CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Differenza fil-medji

<sup>e</sup> 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, b'darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum intwera li ma kienx inferjuri (bil-margini ta' non-inferjorità ta' 12% ddefiniti minn qabel) meta mqabbel ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum kemm għall-popolazzjonijiet ITT kif ukoll OP.

Darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum f'pazjenti li diġà ħadu ART m'għandux jintuża f'pazjenti b'mutazzjoni waħda jew aktar assoċjati ma' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopja/ml jew għadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10<sup>6</sup>/L (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Hija disponibbli *data* limitata f'pazjenti bi grupp ta' virusis HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B.

**POWER 1 u POWER 2** huma provi kkontrollati *randomised* li jqabblu darunavir mogħti flimkien ma' ritonavir (600/100 mg darbtejn kuljum) ma' grupp ta' kontroll li qed jirċievu skeda ta' għoti ta' doži ta' PIs magħzula mill-investigatur f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li qabel kienu f'aktar

minn skeda waħda ta' għoti ta' doži li kien fih PI. OBR li kien jikkonsisti f'min ta' lanqas 2 NRTI b'enfuvirtide (ENF) jew mingħajru intuża fiż-żewġ provi.

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

**Tabella 8. Taghrif miġbur minn *POWER 1* u *POWER 2*.**

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

<sup>a</sup> Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

<sup>c</sup> Intervalli ta' kunfidenza ta' 95%.

Analiżi tad-*data* matul is-96 ġimgha 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 ġimgha, 47 pazjent (80% ta' dawk li rrispondew fit-48 ġimgha) baqghu jirrispondu fis-96 ġimgha.

*Linja baži ġenotipika jew fenotipika u l-effetti viroloġiċi*

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

**Tabella 9. Proporzjon (%) ta' pazjenti b'rispons (HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fl-24 ġimgha) għal darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir (600 mg/100 mg darbtejn kuljum) skont il-ġenotip fil-linja bažia, u l-FC ta' darunavir fil-linja baži u permezz tal-użu ta' enfuvirtide (ENF): Bħala analiżi trattata tal-provi *POWER* u *DUET*.**

Rispons (HIV-1 RNA < 50 kopja/ml fil-ġimgha 24) %, n/N	Numru ta' tibdiliet ġenetiċi fil-linja baži <sup>a</sup>				Linja baži ta' DRV FC <sup>b</sup>			
	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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	60% 165/273	66% 121/183	62% 32/52	28% 10/36	60% 165/273	66% 120/182	61% 34/56	17% 4/24

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

<sup>b</sup> drabi ta' bidla fl-EC

<sup>c</sup> "Pazjenti li ma użawx ENF jew li użaw ENF qabel" huma pazjenti li ma użawx ENF jew li użaw ENF iżda mhux għall-ewwel darba

<sup>d</sup> “Pazjenti li qatt ma użaw ENF” huma pazjenti li użaw ENF għall-ewwel darba

### Pazjenti pedjatriċi

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

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

**DELPHI** hija prova *open-label* tal-Fażi II li tevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fi 80 pazjent tifel/tifla infettati b'HIV-1 li diġà ħadu trattament b'ART qabel li għandhom minn 6 snin sa 17 il sena u li jiżnu mill-anqas 20 kg. Dawn il-pazjenti rċievew darunavir/ritonavir darbtejn kuljum flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn (ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet tad-doża skont il-piż tal-ġisem). Rispons viroloġiku kien iddefinit b'ħala tnaqqis ta' mill-anqas 1.0 log<sub>10</sub> 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. jistmerru t-toghma) thallew jaqilbu għal formulazzjoni ta' kapsuli. Mill-44 pazjent li kienu qed jieħdu soluzzjoni orali ta' ritonavir, 27 qalbu għal formulazzjoni ta' kapsula ta' 100 mg u ħadu aktar mid-doża ta' ritonavir ibbażata fuq il-piż mingħajr tibdil fis-sigurtà osservata.

**Tabella 10. Riżultati fit -48 ġimgha fl-istudju DELPHI.**

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

<sup>a</sup> Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR.

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

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

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

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

**Tabella 11. Riżultati f'ġimgha 48 fl-istudju ARIEL.**

ARIEL	
<i>Riżultati f'ġimgha 48</i>	darunavir/ritonavir

	10 kg sa < 15 kg N=5	15 kg sa < 20 kg N=16
HIV-1 RNA < 50 kopji/ml <sup>a</sup>	80.0% (4)	81.3% (13)
CD4+ bidla perċentwali mil-linja bażi <sup>b</sup>	4	4
CD4+ bidla medja tal-ġhadd taċ-ċelluli mil-linja bażi <sup>b</sup>	16	241

<sup>a</sup> Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR.

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-tagħrif farmakokinetiku ta' darunavir amministrat flimkien ma' ritonavir, ġie evalwat f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV-1. Esponiment għal darunavir kien oġġla fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 milli f'pazjenti b'saħħithom. Iż-żieda fl-esponiment għal darunavir fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 meta mqabbla ma' pazjenti b'saħħithom tista' tiġi spjegata permezz tal-konċentrazzjonijiet oġġla tal-glikoproteina  $\alpha$ 1-acid (AAG) fil-pazjenti infettati bl-HIV-1, li twassal għal aktar twaħħil ta' darunavir mal-AAG fil-plażma u, għalhekk konċentrazzjonijiet oġġla 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-oġġla konċentrazzjoni ta' darunavir fil-plażma fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir ġeneralment tintlaħaq fi żmien 2.5 – 4.0 sigħat.

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

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

### Distribuzzjoni

Bejn wieħed u ieħor 95% ta' darunavir huwa mwahħal mal-proteini tal-plażma. Darunavir jeħel primarjament mal-glikoproteina  $\alpha$ 1-acid fil-plażma.

Wara amministrazzjoni 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 metabolizmu ossidattiv. Darunavir jiġi metabolizzat estensivament mis-sistema epatika CYP u kważi eskklusivament mill-isożima CYP3A4. Prova ta' <sup>14</sup>C-darunavir f'voluntiera b'saħħithom uriet li l-maġġoranza ta' radjuattività fil-plażma wara doża waħda ta' 400/100 mg darunavir ma' ritonavir kienet minhabba s-sustanza attiva originali. Ta' lanqas 3 sustanzi ossidattivi iffurmati mill-metabolizmu ta' darunavir kienu identifikati fil-bnedmin; kollha wrew attività li kienet ta' lanqas 10 darbiet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

### Eliminazzjoni

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' darunavir meta ngħata flimkien ma' ritonavir li 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' darunavir/ritonavir mogħtija skont il-piż irriżultaw f'esponiment għal darunavir li jaqbel ma' dak fl-adulti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2).

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

Il-farmakokinetiċi ta' darunavir flimkien ma' ritonavir li ttieħed darbta kuljum fi 12 il-pazjent pedjatriku mhux ittrattati b'ART, ta' bejn 12 sa < 18 il sena u li kienu jiżnu mill-inqas 40 kg, urew li darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum irriżulta f'esponiment għal darunavir li kien komparabbli ma' dak miksub f'adulti li rċewew darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum. Għalhekk l-istess dożaġġ darba kuljum jista' jintuża f'adolexxenti li għandhom esperjenza tat-trattament ta' bejn l-etajiet ta' 12-il sena sa < 18-il sena u li jiżnu mill-inqas 40 kg mingħajr mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza għal darunavir (DRV-RAMs)\* u li għandhom < 100 000 kopja/ml ta' HIV-1 RNA fil-plażma u għadd ta' ċelluli ta' CD4+ ta' ≥ 100 ċellula x 10<sup>6</sup>/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 darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Barra dan, l-immudellar farmakokinetiku u s-simulazzjoni farmakokinetika ta' esponimenti għal darunavir f'pazjenti pedjatriċi matul is-snin ta' 3 sa < 18-il sena kkonfermaw l-esponimenti għal darunavir kif kien osservat fl-istudji kliniċi u ppermettew l-identifikazzjoni ta' skedi ta' għoti ta' doži abbażi tal-piż ta' darunavir/ritonavir darba kuljum għal pazjenti pedjatriċi li kienu jiżnu mill-inqas 15-il kg li jew ikunu pazjenti pedjatriċi li ma jkunu qatt ħadu trattament b'ART qabel

jew li jkunu ħadu trattament qabel li ma jkollhomx DRV-RAMs\* u li fil-plażma jkollhom < 100 000 kopja/ml ta' RNA ta' HIV-1 u għadd ta'  $\geq 100$  ċellula  $\times 10^6/L$  ta' CD4+ (ara sezzjoni 4.2).

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

#### *Persuni akbar fl-età*

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

#### *Sess*

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

#### *Indeboliment renali*

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

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

#### *Indeboliment epatiku*

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

#### *Tqala u wara t-twelid*

L-esponiment għal darunavir u ritonavir totali wara t-tehid ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum u darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum 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 zieda fil-proporzjon mhux marbut ta' darunavir waqt it-tqala meta mqabbel ma' wara t-twelid.

**Tabella 12. 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.**

<b>Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)</b>	<b>It-tieni trimestru tat-tqala (n=12)<sup>a</sup></b>	<b>It-tielet trimestru tat-tqala (n=12)</b>	<b>Wara t-twelid (6 ġimghat-12-il ġimgha)<sup>a</sup> (n=12)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 668 ± 1 097	5 328 ± 1 631	6 659 ± 2 364
AUC <sub>12-il siegħa</sub> , ng.siegħa/ml	39 370 ± 9 597	45 880 ± 17 360	56 890 ± 26 340
$C_{min}$ , ng/ml	1 922 ± 825	2 661 ± 1 269	2 851 ± 2 216

<sup>a</sup> n=11 għal AUC<sub>12-il siegħa</sub>

**Tabella13. 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.**

<b>Il-farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)</b>	<b>It-tieni trimestru tat-tqala (n=17)</b>	<b>It-tielet trimestru tat-tqala (n=15)</b>	<b>Wara t-twelid (6 ġimghat-12 il ġimgha) (n=16)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 964 ± 1 505	5 132 ± 1 198	7 310 ± 1 704
$AUC_{24}$ siegħa, ng.siegħa/ml	62 289 ± 16 234	61 112 ± 13 790	92 116 ± 29 241
$C_{min}$ , ng/ml	1 248 ± 542	1 075 ± 594	1 473 ± 1 141

F'nisa li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum waqt it-tieni trimestru tat-tqala, il-valuri medji intraindividwali għal  $C_{max}$ ,  $AUC_{12}$ -il siegħa u  $C_{min}$  ta' darunavir totali kienu 28%, 26% u 17% inqas, rispettivament meta mqabbla ma' wara t-twelid; waqt it-tielet trimestru tat-tqala, il-valuri ta'  $C_{max}$ ,  $AUC_{12}$ -il siegħa u  $C_{min}$  għal darunavir totali kienu 18%, 16% inqas u 2% oġġla, rispettivament, meta mqabbla ma' wara t-twelid.

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

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

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

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

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

Fi studju li sar fil-firien, in-numru ta' corpora lutea u implantazzjonijiet kienu mnaqqsa fil-preżenza ta' tossiċità ta' l-omm. Mill-bqija, ma kienx hemm effetti fuq tghammir u fertilità bi trattament ta' darunavir sa 1 000 mg/kg/ġurnata u b'livelli ta' esponiment anqas minn ( $AUC - 0.5$  drabi) dawk fil-bnedmin fid-doża rakkomandata klinikament. Sa l-istess livelli tad-doża, ma kien hemm l-ebda' 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-frieh qabel il-ftim u kien hemm ftit dewmien sakemm infethu l-ghajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieh li wrew ir-rispons għall-hasda fil 15 il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieh waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieh għas-sustanza attiva mill-halib u/jew tossiċità ta' l-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma

kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażaġh li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità oġhla b'konvulzjonijiet f'xi whud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħh kien konsiderevolment oġhla milli fil-firien adulti wara doži komparabbli f' mg/kg bejn l-età ta' 5 u 11-il jum. Wara t 23 jum ta' ħajja, l-esponiment kien komparabbli ma dak ta' firien adulti. Iż-żieda fl-esponiment, x'aktarx ta' l-anqas parti minnha, kienet minħabba l-immaturutà ta' l-enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina fl-annimali żgħażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament ma ġew innutati fil-firien żgħażaġh li ngħataw doża ta' 1 000 mg/kg darunavir (doża waħda) ta' 26 ġurnata jew 500 mg/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-moħh u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, darunavir flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti tfal taħt l-età ta' 3 snin.

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

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

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

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### *Qalba tal-pillola:*

Cellulose, microcrystalline

Crospovidone

Hydroxypropylcellulose

Silica, colloidal anhydrous

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

Magnesium stearate (E470b)

#### *Rita ta' barra tal-pillola:*

Poly(vinyl alcohol)

Macrogol

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Iron oxide, yellow (E172)

Iron oxide, red (E172)



## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

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

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

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

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

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

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

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

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

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/005  
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/006  
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/007  
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Jannar 2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Darunavir Krka 400 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg darunavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

60 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

180 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Data ta' ftuħ: \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/001  
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/002  
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/003  
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Darunavir Krka 400 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

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

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Darunavir Krka 400 mg pilloli miksijin b'rita  
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg darunavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Data ta' ftuħ: \_\_\_\_\_

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

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



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

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

KRKA

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

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/001  
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/002  
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/003  
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Darunavir Krka 600 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

60 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

180 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Data ta' ftuħ: \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/005  
60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/006  
90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/007  
180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/008

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Darunavir Krka 600 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

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

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Darunavir Krka 600 mg pilloli miksijin b'rita  
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Data ta' ftuħ: \_\_\_\_\_

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

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

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

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

KRKA

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

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/005

60 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/006

90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/007

180 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/008

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KAXXA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Darunavir Krka 800 mg pilloli miksijin b'rita

darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

90 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Data ta' ftuħ: \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

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

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/009

90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Darunavir Krka 800 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

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

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Darunavir Krka 800 mg pilloli miksijin b'rita  
darunavir

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

30 pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Data ta' ftuħ: \_\_\_\_\_

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

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



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

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

KRKA

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

30 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/009

90 pillola miksijin b'rita: EU/1/17/1249/010

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

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

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Darunavir Krka 400 mg pilloli miksijin b'rita**

**Darunavir Krka 800 mg pilloli miksijin b'rita**

darunavir

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

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

### **F'dan il-fuljett**

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

## **1. X'inhu Darunavir Krka u għalxiex jintuża**

### **X'inhu Darunavir Krka?**

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

### **Għalxiex jintuża?**

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

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

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

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

### **Tihux Darunavir Krka**

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

### **Tihux Darunavir Krka ma' kwalunkwe wahda minn dawn il-medicini li ġejjin**

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

<b>Medicina</b>	<b>Għalxiex tintuża l-medicina</b>
-----------------	------------------------------------

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Darunavir Krka

Darunavir Krka mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

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

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

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

- Kun żgur/a li tiċċekkja l-punti li ġejjin u għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik. Għid lit-tabib tiegħek jekk fil-passat kellek **problemi bil-fwied**, inkluż infezzjoni tal-epatite B jew Ċ. It-tabib tiegħek jevalwa kemm hu serju il-mard tal-fwied li għandek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tieħu Darunavir Krka.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. Darunavir Krka jista' jzid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (perezempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avanzata tal-HIV u storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel tista' sseħħ ftit wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Hemm il-fehma li dawn is-sintomi jiġru minħabba titjib fir-rispons immuni tal-gisem, li jgħin lill-gisem

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

### Anzjani

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

### Tfal u adolexxenti

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

### Mediċini oħra u Darunavir Krka

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

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

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

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

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

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

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nifedipine, nicardipine, propafenone, timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb)

- minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistghu jizdiedu.
- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex id-demm ma jikkoagulax) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistghu jinbidlu.
- Kontraċettivi ormonali b'baži ta' estrogeni u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. Darunavir Krka jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. Darunavir Krka jista' jżid ir-riskju ta' zieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demm). Ir-riskju ta' ħsara fil-muskoli jista' jizdied. It-tabib tiegħek jevalwa liema skeda li tbaxxi l-kolesterol hija l-aħjar fis-sitwazzjoni speċifika tiegħek.
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Cyclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex titnaqqas il-qawwa tas-sistema immuni tiegħek) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-medicini jistghu jizdiedu.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-medicini jintużaw biex jitrattaw allergiji, aźma, mard infjammatorju tal-fwied, kondizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, fl-ghajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-medicini ġeneralment jittiehdu mill-ħalq, jittiehdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone* (medicini biex titratta d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (medicina biex titratta l-aźma)
- *Artemether/lumefantrine* (medicina kombinata għal trattament tal-malarja)
- *Dasatinib, everolimus, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (biex titratta l-kanċer)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (għall-impotenza jew biex titratta disturb tal-qalb u tal-pulmun imsejjaħ pressjoni għolja fil-pulmuni tal-arterji).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (biex titratta infezzjoni tal-epatite C).
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (biex jitrattaw l-uġiġħ)
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jitrattaw disturbi uroloġiċi).

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (medicina qawwiya u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġħ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta infezzjonijiet fungali). Voriconazole għandu jittiehed biss wara evalwazzjoni medika.
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (għal anormalità erettili jew pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (biex titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġħ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni, zolpidem* (sustanzi sedattivi)
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi)

- *Metformin* (biex titratta dijabete tat-tip 2).

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

### **Darunavir Krka ma' ikel u xorb**

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tieġu Darunavir Krka.'

### **Tqala u treddigh**

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

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx iredgħu jekk qed jirċievu Darunavir Krka.

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

## **3. Kif għandek tieġu Darunavir Krka**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Istruzzjonijiet għall-adulti**

- Hu żewġ pilloli ta' 400 mg fl-istess hin jew waħda ta' 800 mg, darba, kuljum.
- Dejjem hu Darunavir Krka flimkien ma' 100 milligramma ta' ritonavir.
- Hu Darunavir Krka mal-ikel.

- Ibla' l-pilloli ma' xi haġa tax-xorb bhal ilma jew halib.
- Hu l-medicini l-oħra tal-HIV li jintużaw flimkien ma' Darunavir Krka u ritonavir kif irrakkomandat mit-tabib tiegħek.

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

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

Id-doża hija jew:

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

JEW

- 600 milligramma Darunavir Krka (pillola waħda li fiha 600 milligramma ta' Darunavir Krka) 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, li jiżnu aktar minn 40 kilogramma li ma hadux medicini antiretrovirali qabel (it-tabib tal-tifel/tifla tiegħek ser jistabilixxi dan)**

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

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

Id-doża hija:

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

JEW

- 600 milligramma Darunavir Krka (jew pillola 1 li fiha 600 milligram ta' Darunavir Krka) 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, li jiżnu aktar minn 40 kilogramma**

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

**Jekk tiehu Darunavir Krka aktar milli suppost**

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

**Jekk tinsa tiehu Darunavir Krka**

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

**Jekk tirremetti wara li tiehu Darunavir Krka u ritonavir**

Jekk tirremetti **fi żmien 4 sigħat** minn meta tiehu l-medicina, għandha tittiehed doża oħra ta' Jekk tirremetti wara li tiehu Darunavir Krka u ritonavir u ritonavir mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk



inti tirremetti **aktar minn 4 sigħat** wara li tieħu din il-medicina, ma jkollokx bżonn tieħu doża oħra ta' Darunavir Krka u ritonavir sal-ħin regolari skedat li jmiss.

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

**Tiqafx tieħu Darunavir Krka mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek**

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

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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

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

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

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

- dijarea.

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

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

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

- uġigh fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb thabbat mgħaġġel
- sensitività fil-ġilda mnaqqsa jew mhux normali, tingiż fil-partijiet tal-ġisem minhabba li jorqdu, disturb fl-attenzjoni, telf tal-memorja, problemi bil-bilanċ
- diffikultà biex tieħu n-nifs, sogħla, tifġir tal-immieher, irritazzjoni fil-gerżuma
- infjammazzjoni tal-istonku, jew il-ħalq, ħruq ta' stonku, taqligh, ħalq xott, skonfort tal-addome, stitikezza, tifwieq
- falliment tal-kliewi, ġebel fil-kliewi, diffikultà biex tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina b'mod

- frekwenti jew eċċessiv, xi kultant bil-lejl
- urtikarja, nefha qawwija fil-ġilda u tessuti oħra (l-aktar ix-xufftejn jew l-ġhajnejn), ekżema, toghroq iż-żejjed, ixoqq l-ġharaq bil-lejl, jaqa' x-xaġġar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġiġh fil-muskoli, bughawwieġ jew dgħufija fil-muskoli, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmm.
- pressjoni għolja, fwawar
- ġhajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefha fir-riglejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġh
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' nġhas, depressjoni, ansjetà, holm mhux normali, tnaqqis fil-ġibda sesswali

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

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

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

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

**5. Kif taħzen Darunavir Krka**

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

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Darunavir Krka

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

### Kif jidher Darunavir Krka u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

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

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

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

### Manifattur

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

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

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

#### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

#### Danmark

KRKA Sverige AB

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

#### Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Consilient Health Limited  
Tel: + 353 (0)1 2057760

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Darunavir Krka 600 mg pilloli miksijin b'rita darunavir

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

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

#### F'dan il-fuljett

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

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

##### X'inhu Darunavir Krka?

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

##### Għalxiex jintuża?

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

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

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

##### Tihux Darunavir Krka

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

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

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

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

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Darunavir Krka mhux trattament għall-infezzjoni tal-HIV.

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

Persuni li jieħdu Darunavir Krka 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 tahlita ta' Darunavir Krka u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jsehħu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jieħdu medicina wahda 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 wahda minn dawn tapplika għalik.

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

għisem 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-għisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu medicini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-għisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek **l-emofilja**. Darunavir Krka jista' żżid ir-riskju tal-fsada.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skelettriki**. Xi pazjenti li jieħdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejja osteonekrozi (it-tessuti tal-għadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demem lejn l-għadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-għisem oġġla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-gogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

### Anzjani

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

### Tfal u adolexxenti

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

### Medicini oħra u Darunavir Krka

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

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

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

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

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

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

- *Amlodipine, diltiazem, disopyramide, carvedilol, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol,*

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm)
- *Alfentanil* (medicina qawwiya u taħdem għal żmien qasir li tingħata minn ġol-vini u tintuża għal proċeduri kirurġiċi biex ittaffi l-uġiġħ)
- *Digoxin* (biex titratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Itraconazole, isavuconazole, fluconazole, posaconazole, clotrimazole* (biex titratta infezzjonijiet fungali). Voriconazole għandu jittiehed biss wara evalwazzjoni medika.
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Sildenafil, vardenafil, tadalafil* (għal anormalità erettili jew pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (biex titratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Methadone* (biex titratta dipendenza fuq l-opjati)
- *Carbamazepine, clonazepam* (biex tilqa' kontra l-aċċessjonijiet jew biex titratta ċerti tipi ta' uġiġħ fin-nervituri)
- *Colchicine* (biex titratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali)
- *Bosentan* (biex titratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni, zolpidem* (sustanzi sedattivi)



- Perphenazine, risperidone, thioridazine (biex titratta kundizzjonijiet psikjatriċi).

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

### **Darunavir Krka ma' ikel u xorb**

Ara sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Darunavir Krka.'

### **Tqala u treddigh**

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

Minhabba l-potenzjal għal effetti sekondarji fi trabi li qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx iredgħu jekk qed jircievu Darunavir Krka.

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

## **3. Kif għandek tiehu Darunavir Krka**

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

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

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

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

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

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

### **Doża għall-adulti li hadu mediċini antiretrovirali qabel (it-tabib tiegħek jara dan)**

Id-doża hija jew:

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

JEW

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

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

### **Istruzzjonijiet għall-adulti.**

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

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

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

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

Piż	Doża wahda ta' darunavir hija	Doża wahda ta' ritonavir <sup>a</sup> 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

<sup>a</sup> soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 milligramma f'kull millilitru

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

It-tabib jahdem id-doża t-tajba bbażata fuq il-piż tat-tifel/tifla (ara t-tabella hawn taht). It-tabib se jiddetermina jekk huwiex xieraq l-ghoti ta' doża darba kuljum jew ta' darbtejn kuljum għat-tifel/tifla tiegħek. Din id-doża m'għandhiex tkun aktar mid-doża rrakkomandata għall-adulti, li hija ta' 600 milligramma Darunavir Krka flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darbtejn kuljum jew 800 milligramma Darunavir Krka flimkien ma' 100 milligramma ritonavir darba kuljum.

It-tabib jinfurmak dwar kemm it-tifel/tifla għandhom jieħdu pilloli Darunavir Krka u kemm għandhom jieħdu ritonavir (kapsuli, pilloli jew soluzzjoni). Pilloli ta' qawwiet inqas huma disponibbli u t-tabib tiegħek seta' ppreskriva tahlita ta' pilloli biex tinkiseb id-doża xierqa. It-tabib tiegħek ser jistabilixxi jekk il-pilloli ta' Darunavir Krka humiex tajbin għat-tifel/tifla tiegħek.

Għoti ta' doża darbtejn kuljum

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

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

Għoti ta' doża darba kuljum

Piż	Doża wahda ta' darunavir hija	Doża wahda ta' ritonavir <sup>a</sup> 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
--------------------------	-----------------	-----------------

<sup>a</sup> soluzzjoni orali ta' ritonavir: 80 milligramma f'kull millilitru

### ***Istruzzjonijiet ghat-tfal***

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

### **Jekk tiehu Darunavir Krka aktar milli suppost**

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

### **Jekk tinsa tiehu Darunavir Krka**

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

### **Jekk tirremetti wara li tiehu Darunavir Krka u ritonavir**

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

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

**Tiqafx tiehu Darunavir Krka minghajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek** Mediċini kontra l-HIV jistgħu jgħaluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tiqafx tiehu Darunavir Krka. Kellem lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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

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

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

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

- dijabeta.

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

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

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

- uġiġh fis-sider, tibdil fl-elettrokardjogram, qalb tħabbat tgħaġġel
- sensibilità 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, toghroq iż-żejjed, ixoqq l-għaraq bil-lejl, jaqa' x-xagħar, akne, ġilda taqa' qxur qxur, tbajja' fid-dwiefer
- uġiġh fil-muskoli, bughawwieġ jew dgħufija fil-muskoli, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, osteoporozzi
- glandola tat-tirojde taħdem aktar bil-mod. Din tista' tidher f'test tad-demmm.
- pressjoni għolja, fwawar
- għajnejn ħomor jew xotti
- deni, nefħa fir-riglejn minħabba fluwidi, telqa mingħajr sinjal ta' mard, irritabilità, uġiġh
- sintomi ta' infezzjoni, herpes simplex
- abnormalità erettili, tkabbir tas-sider
- problemi bl-irqad, xejra ta' ngħas, depressjoni, ansjetà, 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, žieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demmm bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- attakk tal-qalb, qalb tħabbat bil-mod, palpatazzjonijiet
- disturbu viżwali
- sirdat, tħossok mhux normali
- tħossok konfuż jew diżorjentat, bidla bil-burdata, irrikwitezza
- sturdament, attakki epilettiċi, bidliet jew telf fit-togħma
- postumetti, tirremetti d-demmm, infjammazzjoni tax-xofftejn, xofftejn xotti, ilsien miksi
- imnieħer inixxi
- ġrieħi fil-ġilda, ġilda xotta
- ebusija tal-muskoli jew ġogi, uġiġh fil-ġog bi jew mingħajr infjammazzjoni
- bidliet f'xi valuri taċ-ċelluli tad-demmm jew kimika tiegħek. Dawn jistgħu jidhru fir-riżultati ta' testijiet tad-demmm u/jew l-awrina tiegħek. It-tabib tiegħek ser jispjegalek dan. Eżempji huma: žieda f'xi wħud miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek.
- kristalli ta' darunavir fil-kliewi li jikkawżaw marda tal-kliewi.

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

ta' Darunavir Krka. Dawn huma:

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Darunavir Krka**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

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

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

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Darunavir Krka**

- Is-sustanza attiva hija darunavir. Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg darunavir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, crospovidone, hydroxypropylcellulose, colloidal anhydrous silica; silicified microcrystalline cellulose (microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica) u magnesium stearate (E470b) fil-qalba tal-pillola u poly(vinyl alcohol), macrogol, titanium dioxide (E171), talc (E553b), yellow iron oxide (E172) u red iron oxide (E172) fil-kisja tar-rita.

### **Kif jidher Darunavir Krka u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) huma kannella fl-oranġjo, ovali, bikonvessi, imnaqqa b'marka S2 fuq naħa waħda. Dimensjoni tal-pillola: 19.5 x 10 mm.

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

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**

KRKA Sverige AB

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

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

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

**Norge**

KRKA Sverige AB

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

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: +353 1 413 3710

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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