

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

REZOLSTA 800 mg/150 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg ta' darunavir (b'hala ethanolate) u 150 mg ta' cobicistat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola roża b'għamla ovali ta' 23 mm x 11.5 mm, b' "800" intaljat fuq naħa waħda u "TG" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

REZOLSTA huwa indikat, flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra, għat-trattament ta' pazjenti b'infazzjoni bil-virus ta' immunodeficijenza umana (HIV-1) f'adulti u adolexxenti (b'età ta' 12-il sena u akbar, li jiżnu mill-inqas 40 kg).

Testijiet ġenotipici għandhom iservu ta' gwida għall-użu ta' REZOLSTA (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-ġestjoni ta' infazzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

L-iskeda rrakomandata għall-għoti tad-doża fl-adulti u fl-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u akbar, li jiżnu mill-inqas 40 kg, hija pillola waħda li tittiehed darba kuljum mal-ikel.

Pazjenti li qatt ma ħadu ART

Il-doża rakkomanadat skont il-programm ta' trattament hi ta' pillola waħda ta' REZOLTA miksija b'rita darba kuljum mal-ikel.

Pazjenti esperjenzati bit-trattament t'ART

Pillola waħda ta' REZOLSTA miksija b'rita darba kuljum mal-ikel tista' tintuża f'pazjenti b'esponiment minn qabel ta' prodotti mediċinali antiretrovirali, imma mingħajr mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza b'darunavir (DRV-RAMs)* u li għandhom $< 100,000$ kopja/mL ta' HIV-1 RNA u b'għadd ta' ċelluli CD4+ ta' ≥ 100 ċelluli $\times 10^6/L$ fil-plażma (ara sezzjoni 4.1).

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

Fil-pazjenti kollha l-oħra li għandhom esperjenza ta' ART jew li ttestjar ġenotipiku għal HIV-1 mhux disponibbli, l-użu ta' REZOLSTA mhux xieraq u għandu jintuża programm ta' trattament antiretrovirali ieħor. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal tagħrif dwar dożagg.

Parir dwar doži li jinqabžu

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Informazzjoni limitata hija disponibbli f'din il-popolazzjoni u għalhekk REZOLSTA għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom 65 sena t'età (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

M'hemmx tagħrif farmakokinetiku dwar l-użu ta' REZOLSTA f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Darunavir u cobicistat huwa mmetabolizzati permezz tas-sistema epatika. Provi separati ta' darunavir/ritonavir u cobicistat jissuġerixxu li l-ebda aġġustament tad-doża mhu rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), madankollu, REZOLSTA għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti.

L-ebda *data* ma hija disponibbli dwar l-użu ta' darunavir jew cobicistat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Indeboliment epatiku sever jista' jwassal għal esponiment oġġla għal darunavir u/jew cobicistat u jwassal biex il-profil ta' sigurtà jkompli jihżien. Għalhekk, REZOLSTA m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

Cobicistat intwera li jnaqqas it-tneħħija ta' kreatinina stmata minħabba l-impediment ta' tnixxija ta' kreatinina. REZOLSTA m'għandux jiġi mibdi f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina inqas minn 70 mL/min, jekk xi prodott medicinali li jingħata fl-istess waqt (eż. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil (bħala fumarate, phosphate jew succinate), jew adefovir dipivoxil) jeħtieġ aġġustament tad-doża minħabba t-tneħħija ta' kreatinina (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Abbażi ta' eliminazzjoni mill-kliwi limitata ħafna ta' cobicistat u darunavir, l-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustamenti fid-doži ta' REZOLSTA mhuma meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi. Darunavir, cobicistat, jew il-kombinazzjoni tat-tnejn ma ġewx studjati f'pazjenti li qed jirċievu dijalisi, u għalhekk l-ebda rakkomandazzjoni ma tista' ssir għal dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Għal aktar tagħrif ikkonsulta is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' REZOLSTA f'pazjenti pedjatriki bejn l-etajiet ta' 3 snin u 11-il sena, jew li jiżnu < 40 kg, ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). M'hemm l-ebda *data* disponibbli. REZOLSTA m'għandux jintuża f'pazjenti li għadhom m'għalqux 3 snin minħabba tħassib fuq is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Tqala u wara t-twelid

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Sabiex jiġi żgurati li tingħata d-doża kollha kemm ta' darunavir kif ukoll ta' cobicistat, il-pillola għandha tinbela' shiġha. Għall-pazjenti li ma jkunux jistgħu jibilgħu l-pillola shiġha, REZOLSTA jista' jinqasam f'żewġ biċċet bl-użu tal-apparat li jaqsam il-pilloli, u d-doża shiġha għandha tittiehed immedjatament wara li tinqasam.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu REZOLSTA fi żmien 30 minuta minn meta titlesta l-ikla (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 sever (Child-Pugh Klassi Ċ).

L-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A bħall-prodotti mediċinali mnizzla hawn taħt minhabba l-potenzjal ta' nuqqas ta' effetti terapewtiku (ara sezzjoni 4.5):

- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali bħall-prodotti mnizzla hawn taħt huwa kontraindikati minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji u/jew li jistgħu jkunu ta' theddida għal hajja (ara sezzjoni 4.5):

- 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)
- rifampicin
- derivati ta' ergot (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- cisapride
- dapoxetine
- domperidone
- naloxegol
- lurasidone, pimozide, quetiapine, sertindole (ara sezzjoni 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam li jingħata mill-ħalq (għal kawtela fuq midazolam li jingħata b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5)
- sildenafil-meta jintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari, avanafil
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (ara sezzjoni 4.5)
- ticagrelor.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Pazjenti esperjenzati bit-trattament t'ART

REZOLSTA m'għandux jintuża f'pazjenti esperjenzati bit-trattament b'DRV-RAMs wiehed jew aktar jew b'HIV-1 RNA $\geq 100,000$ kopja/mL jew għadd ta' ċelluli CD4+ $< 100 \times 10^6/L$ (ara sezzjoni 4.2).

Kombinazzjoni ta' programmi ta' trattament ottimizzati fl-isfond (optimized background regimens, OBRs) li mhumiex ≥ 2 NRTIs ma ġewx studjati f'din il-popolazzjoni. Hija disponibbli *data* limitata f'pazjenti bi grupp ta' HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B (ara sezzjoni 5.1)

Tqala

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

Anzjani

Minhabba li teżisti informazzjoni limitata dwar l-użu ta' REZOLSTA f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar, għandu jkun hemm attenzjoni meta REZOLSTA jiġi mogħti lill-pazjenti anzjani, li tirrifletti il-frekwenza oġhla ta' funzjoni mnaqqsa tal-fwied u ta' mard konkomitanti jew terapiji ohra (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda

Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku ta' darunavir/ritonavir (N = 3,063), reazzjonijiet qawwija fil-ġilda, li jistgħu akkumpanjati bid-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 ġew irrappurtati nekrolizi epidermali tossika u reazzjoni akuta ta' nfafet b'materja mifruxa. REZOLSTA għandu jitwaqqaf immedjatement jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, għeja, uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, selhiet fil-halq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

Ir-raxx seħħ b'mod aktar komuni f'pazjenti esperjenzati bit-trattament u li jkunu qed jirċievu skeda ta' trattament li jkun fiha darunavir/ritonavir + raltegravir meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu darunavir/ritonavir mingħajr raltegravir jew raltegravir mingħajr darunavir/ritonavir (ara sezzjoni 4.8).

Allerġija għal sulphonamide

Darunavir fih moiġetà ta' sulphonamide. REZOLSTA għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'allerġija magħrufa għal sulphonamide.

Tossiċità fil-fwied

Epatite ikkaġunata minn medicina (eż. epatite akuta, epatite ċitolitika) kienet irrappurtata b'darunavir/ritonavir. Waqt il-programm ta' żvilupp kliniku (N = 3,063), l-epatite kienet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali mhallta b'darunavir/ritonavir. Pazjenti li diġà kellhom anormalità 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 joġġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott, għal dawn il-prodotti mediċinali.

Testijiet xierqa tal-laboratorju għandhom isiru qabel ma tinbeda terapija bi REZOLSTA u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-ttrattament. Żieda fil-monitoraġġ għal AST/ALT għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li diġà għandhom epatite kronika, ċirrozi, jew f'pazjenti li diġà kellhom livelli għoljin ta' transaminases qabel ma nbeda t-ttrattament, speċjalment waqt l-ewwel diversi xhur ta' ttrattament b'REZOLSTA.

Jekk ikun hemm evidenza ta' anormalitajiet tal-fwied li ma kinux hemm qabel jew li jmur għall-aġġar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod klinikament sinifikanti u/jew sintomi bħal gheja, anoressija, tqalligh, suffejra, awrina skura, sensitività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw REZOLSTA, it-twaqqif tat-ttrattament għal ftit żmien jew għal kollox għandu jiġi kkunsidrat minnufih.

Pazjenti b'kundizzjonijiet koeżistenti

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' REZOLSTA, darunavir, jew cobicistat ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'disturbi severi tal-fwied fl-isfond. Għalhekk, REZOLSTA, huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Minhabba żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħal mal-proteini fil-plażma, REZOLSTA għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Indeboliment renali

Cobicistat intwera li jnaqqas it-tneħħija ta' kreatinina stmata minhabba l-impediment ta' tnixxija ta' kreatinina fit-tubi. Dan l-effett ta' kreatinina fis-serum, li jwassal għal tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina stmata, għandu jittiehed inkonsiderazzjoni meta REZOLSTA jiġi mogħti lill-pazjenti li għalihom it-tneħħija t-tneħħija ta' kreatinina stmata tintuża biex tiggwida aspetti ta' ġestjoni klinika, li tinkludi aġġustament fid-doża għal prodotti mediċinali amministrati fl-istess waqt. Għal aktar taġġir ikkonsulta is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

REZOLSTA m'għandux jiġi mibdi f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina inqas minn 70 mL/min meta jingħata fl-istess waqt ma' sustanza waħda jew aktar li tkun teħtieġ aġġustament tad-doża minhabba t-tneħħija ta' kreatinina (eż. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil (bħala fumarate, phosphate jew succinate) jew adefovir dipivoxil) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

M'hemm bżonn tal-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Minhabba li darunavir u cobicistat jeħlu hafna mal-proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitneħħew b'mod sinifikanti permezz tad-dijalisi tad-demem jew id-dijalisi tal-peritonew (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Attwalment m'hemmx biżżejjed taġġir sabiex jiġi stabbilit jekk l-ġhoti fl-istess waqt ta' tenofovir disoproxil u cobicistat hux assoċjati ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi tal-kliwi meta mqabbel ma' programmi ta' ttrattament li jinkludu tenofovir disoproxil mingħajr cobicistat.

Pazjenti emofiljaċi

Kien hemm rapporti ta' żieda fl-emorraġija, li jinkludu ematomi spontani fil-ġilda u emartrozi f'pazjenti b'emofilja tat-tip A u B trattati b'HIV PIs. F'xi wħud mill-pazjenti żdiedet l-ġhotja tal-fattur VIII. F'aktar minn nofs il-każi rrapportati, ttrattament b'HIV PIs tkompla jew reġa' ġie mogħti jekk it-ttrattament kien twaqqaf. Kienet suġġerita relazzjoni kawżali, għalkemm il-mod ta' kif jaħdem għadu ma ġiex spjegat. Il-pazjenti morda bl-emofilja għandhom, għalhekk, ikunu jafu bil-possibbiltà ta' żieda fil-fsada.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju 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-ttrattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza

qawwija li tirrelata dan ma' xi trattamenti partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Osteonekrozi

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

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

Fil-pazjenti infettati b'HIV li jkollhom nuqqas sever fl-immunità fiż-żmien meta jinbeda t-trattament antiretrovirali b'għadd ta' mediċini (CART), tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għall-patogeni li ma jurux sintomi jew patogeni opportunisti li jkun għad fadal li jikkawżaw kundizzjonijiet kliniċi serji jew sintomi li jaggravaw. Reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati li jiġru b'mod tipiku fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali u pneumonja kkawżata minn *Pneumocystis jirovecii* (li qabel kienet magħrufa bħala *Pneumocystis carinii*). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u għandu jinbeda trattament fejn hemm bżonn. Flimkien ma dan, kienu notati r-riattivazzjoni ta' *herpes simplex* u *herpes zoster* fi provi 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 immuni mill-ġdid; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-każijiet jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

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

REZOLSTA m'għandux jintuża flimkien ma' antiretrovirali ieħor li tkun teħtieġ tharrix farmakoloġiku peress li rakkomandazzjonijiet għad-doża għal kombinazzjoni bħal din ma ġewx stabbiliti. REZOLSTA m'għandux jintuża fl-istess waqt ma' prodotti li jkun fihom ritonavir jew programmi ta' trattamenti li jkun fihom ritonavir jew cobicistat.

B'mod kuntrarju għal ritonavir, cobicistat mhux induttur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Jekk taqleb minn ritonavir bħala sustanza farmakoloġika li tharrex l-effett għal cobicistat, kawtela hija meħtieġa waqt l-ewwel ġimgħatejn ta' trattament b'REZOLSTA, partikolarment jekk xi doži ta' prodotti mediċinali amministrati ġew ittitrati jew aġġustati waqt l-użu ta' ritonavir bħala sustanza farmakoloġika li tharrex l-effett.

Popolazzjoni pedjatrika

REZOLSTA mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi (3 snin sa 11-il sena). REZOLSTA m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi li għandhom m'għalqux it-3 snin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

REZOLSTA fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Peress li REZOLSTA fih darunavir u cobicistat, interazzjonijiet li ġew identifikati b' darunavir (flimkien ma' cobicistat jew ma' doża baxxa ta' ritonavir) jew b' cobicistat jiddeterminaw l-interazzjonijiet li jistgħu jseħħu b' REZOLSTA. Provi ta' interazzjoni b' darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir u b' cobicistat saru biss f' adulti.

Prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati b' darunavir/cobicistat

Darunavir huwa impeditur ta' CYP3A, impeditur dgħajjed ta' CYP2D6 u impeditur ta' P-gp. Cobicistat huwa impeditur bażat fuq mekkanizmu ta' CYP3A, u impeditur ta' CYP2D6 dgħajjed. Cobicistat jimpedixxi t-trasportaturi ta' p-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3. Cobicistat mhux mistenni li jimpedixxi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19. Cobicistat mhux mistenni jinduċi CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, jew P-gp (MDRI).

L-amministrazzjoni flimkien ta' darunavir/cobicistat u prodotti mediċinali oħra primarjament metabolizzati minn CYP3A jew trasportati minn P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3 tista' tirriżulta f' esponiment sistemiku oġġla għal prodotti mediċinali bħal dawn, li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.3 jew it-tabella hawn taħt).

REZOLSTA m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li jiddependu hafna minn CYP3A għat-tneħħija u li għalihom zieda fl-esponiment sistemiku huwa assoċjat ma' każijiet serji u/jew li huwa ta' periklu għall-ħajja (indici terapewtiku dejjaq).

L-għoti ta' REZOLSTA flimkien ma' prodotti mediċinali 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. Dawn l-interazzjonijiet huma deskritti fit-tabella ta' interazzjoni taħt.

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

Darunavir u cobicistat huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A jkunu mistennija li jżidu t-tneħħija ta' darunavir u cobicistat bir-riżultat ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' darunavir u cobicistat fil-plażma (eż. efavirenz, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentine, rifabutin, St John's Wort) (ara sezzjoni 4.3 u tabella t'interazzjonijiet hawn isfel).

L-amministrazzjoni kongunta ta' REZOLSTA u prodotti mediċinali oħra li jimpedixxu CYP3A jista' jnaqqas it-tneħħija ta' darunavir u cobicistat u jista' jwassal għal konċentrazzjonijiet oġġla ta' darunavir u cobicistat fil-plażma (eż. antifungali azole bħal clotrimazole). Dawn l-interazzjonijiet huma deskritti fit-tabella ta' interazzjonijiet hawn taħt.

REZOLSTA m'għandux jintuża fl-istess waqt ma' prodotti jew programmi ta' trattament li jkun filhom ritonavir jew cobicistat. REZOLSTA m'għandux jintuża flimkien mal-komponenti individwali ta' REZOLSTA (darunavir jew cobicistat). REZOLSTA m'għandux jintuża flimkien ma' antiretrovirali oħra li jkunu jeħtieġu tharrix tal-effett farmakologiku peress li rakkomandazzjonijiet ta' dożagg għal kombinazzjoni bħal din ma gietx stabbilita.

Tabella ta' interazzjonijiet

Interazzjonijiet mistennija bejn REZOLSTA u prodotti mediċinali antiretrovirali u mhux antiretrovirali huma elenkati fit-tabella t'hawn taħt u huma bbażati fuq l-interazzjonijiet identifikati b' darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat u b' cobicistat.

Il-profil ta' interazzjoni ta' darunavir jiddependi fuq jekk ritonavir jew cobicistat jintużax bħala dak li jqanqal farmakokinetikament aktar, għalhekk jista' jkun hemm rakkomandazzjonijiet differenti dwar

l-użu ta' darunavit ma' mediċina konkomitanti. Fit-tabella t'hawn isfel huwa speċifikat meta r-rakkomandazzjonijiet ta' REZOLSTA jvarjaw minn dawk għal darunavir imqawwi b'doża baxxa ta' ritonavir. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal PREZISTA għal aktar taġrif.

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' REZOLSTA 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 taġghom flimkien.

INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDEZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRAJN		
Eżempji ta' prodott mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien
ANTIRETROVIRALI HIV		
<i>Impedituri ta' integrase strand transfer</i>		
Dolutegravir	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, dolutegravir mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' REZOLSTA	REZOLSTA u dolutegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
Raltegravir	Xi provi kliniċi jissuġġerixxu li 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; REZOLSTA u raltegravir jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<i>Impedituri ta' nucleo(s)tide reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
Didanosine 400 mg darba kuljum	L-ebda interazzjoni mekkanistika abbażi ta' konsiderazzjoni teoretika.	REZOLSTA u didanosine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża. Meta didanosine jingħata flimkien ma' REZOLSTA, didanosone għandu jingħata fuq stonku vojta, siegħa qabel jew sagħtejn wara REZOLSTA (li għandu jingħata mal-ikel).
Tenofovir disoproxil* *l-istudju sar b'tenofovir disoproxil fumarate	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma (impediment ta' P-gp)	REZOLSTA u tenofovir disoproxil jistgħu jintużaw mingħajr bidla fl-aġġustament tad-doża. Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliwi tista' tkun indikata meta REZOLSTA jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil, b'mod partikolari f'dawk il-pazjenti li diġa għandhom mard sistemiku fl-isfond jew tal-kliwi, jew f'pazjenti li qed jiehdu sustanzi nefrotossiċi.
Emtricitabine/tenofovir alafenamide	Tenofovir alafenamide ↔ Tenofovir ↑	Id-doża ta' emtricitabine/tenofovir alafenamide rakkomandata hija ta' 200/10 mg darba kuljum meta jintuża ma' REZOLSTA.
Abacavir Emtricitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine	Fuq bażi tar-rotot differenti ta' eliminazzjoni tal-NRTIs l-oħra, (i.e. emtricitabine, lamivudine, stavudine u zidovudine) li prinċipalment jiġu eliminati mill-kliwi, u abacavir li l-metabolizmu tiegħu mhux medjat minn CYP, l-ebda interazzjoni ma hija mistennija għal dawn il-komposti mediċinali u REZOLSTA.	REZOLSTA jista' jingħata ma' dawn l-NRTIs mingħajr aġġustament fid-doża.

Impedituri HIV ta' non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs)		
Efavirenz	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi efavirenz hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti flimkien ta' REZOLSTA u efavirenz mhux rakkomandat. Din ir-rakkomandazzjoni hija differenti minn darunavir imqawwi b'ritonavir. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal darunavir għal aktar dettalji.
Etravirine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi etravirine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti flimkien ta' REZOLSTA u etravirenz mhux rakkomandat. Din ir-rakkomandazzjoni hija differenti minn ritonavir mqawwi b'darunavir. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal darunavir għal aktar dettalji.
Nevirapine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi nevirapine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma, (induzzjoni ta' CYP3A). REZOLSTA hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' nevirapine fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	L-ghoti flimkien ta' REZOLSTA u nevirapine mhux rakkomandat. Din ir-rakkomandazzjoni hija differenti minn ritonavir mqawwi b'darunavir. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal darunavir għal aktar dettalji.
Rilpivirine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	L-ghoti flimkien ta' REZOLSTA u rilpivirine jista' jsir minghajr aġġustamenti fid-doża, peress li ż-żieda mistennija f'konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine mhix kkonsiderata klinikament rilevanti.
ANTAGONISTI TA' CCR5		
Maraviroc 150 mg darbtejn kuljum	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' maraviroc fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	Id-doża rakkomandata ta' maraviroc hi ta' 150 mg darbtejn kuljum meta jinghata ma' REZOLSTA. Għal aktar dettalji, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' maraviroc.
ANTAGONIST TAL-ADRENORICETTUR $\alpha 1$		
Alfuzosin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi RESOLSTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfuzosin fil-plażma. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti ta' RESOLSTA flimkien ma' alfuzosin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
ANESTETIĊI		
Alfentanil	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi RESOLSTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfentanil fil-plażma	L-użu konkomitanti b'REZOLSTA jista' jehtieg li jnaqqas id-doża ta' alfentanil u jehtieg monitoraġġ tar-riskju għal depressjoni respiratorja fit-tul jew mdewwma.
ANTAĊIDI		
Aluminium/magnesium, hydroxide Calcium carbonate	L-ebda interazzjoni mekkanistika abbaži ta' konsiderazzjoni teoretika.	REZOLSTA u antaċidi jistgħu jittiehdu fl-istess waqt minghajr aġġustament tad-doża.

ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI		
<p>Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone</p> <p>Amiodarone Bepridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine</p>	<p>Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli dawn il-konċentrazzjonijiet antiarritmiki fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)</p>	<p>Kawtela hija meħtieġa u monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika, jekk disponibbli, hi rakkomandata għal dawn l-antiarritmiki meta jingħataw ma' REZOLSTA.</p> <p>L-għoti flimkien ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine, jew ranolazone u REZOLSTA huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Digoxin</p>	<p>Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma. (Impediment ta' P-glycoprotein)</p>	<p>Huwa rakkomandat li fil-bidu tat-treatment tiġi preskritta l-aktar doża baxxa possibbli ta' digoxin f'pazjenti fuq REZOLSTA. 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.</p>
ANTIBIJOTIKU		
<p>Clarithromycin</p>	<p>Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi clarithromycin hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (impediment ta' CYP3A) Konċentrazzjonijiet ta' clarithromycin jistgħu jiżdidu bl-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA (impediment ta' CYP3A)</p>	<p>Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' REZOLSTA.</p> <p>Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal clarithromycin għandu jiġi kkonsultat għad-dożi rakkomandati.</p>
ANTIKOAGULANTI/IMPEDITUR TA' AGGREGAZZJONI TAL-PLAJTLITS		
<p>Apixaban Rivaroxaban</p>	<p>Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' dawn l-antikoagulant jista' jżid l-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant. (impediment ta' CYP3A u/jew P-glikoproteina).</p>	<p>L-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' antikoagulant orali dirett (DOAC, direct oral anticoagulant) li huwa metabolizzat minn CYP3A4 u trasportat minn P-gp mhux rakkomandat għax dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm.</p>

Dabigatran etexilate Edoxaban	dabigatran etexilate (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg doża waħda:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	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 hin ma' REZOLSTA.
Ticagrelor	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-ġhoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' ticagrelor jista' jżid l-konċentrazzjonijiet ta' ticagrelor. (impediment ta' CYP3A u/jew P-glikoproteina).	L-ġhoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' ticagrelor hu kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
Clopidogrel	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-ġhoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' clopidogrel 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-ġhoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' clopidogrel mhux rakkomandat. L-użu ta' antiplatelets oħrajn mhux affettwati bl-impediment jew induzzjoni ta' CYP (eż. praugrel) huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).
Warfarin	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jaffettwa l-konċentrazzjonijiet ta' warfarin fil-plażma.	Huwa rakkomandat li l-proporzjon internazzjonali normalizzat (INR) jiġi mmonitorjat meta warfarin jingħata flimkien ma' REZOLSTA.
ANTIKONVULŻIVI		
Clonazepam	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' clonazepam. (inibizzjoni ta' CYP3A)	Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta REZOLSTA jingħata flimkien ma' clonazepam.
ANTIDEPRESSANTI		
Supplimenti ta' ħxejjex St John's Wort	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi St John's Wort hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunaviru/jew cobicistat fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	L-ġhoti fl-istess waqt ta' St John's Wort u REZOLSTA huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3)
Paroxetine Sertraline	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma. (impediment ta' CYP2D6 u/jew CYP3A). Madanakollu, tagħrif miġbur qabel ta' darunavir imqawwi b'ritonavir wera tnaqqis ta' dawn konċentrazzjonijiet ta' antidepressanti fil-plażma (mekkanizmu mhux magħruf); tal-aħħar jistgħu jkunu speċifiċi għal ritonavir.	Jekk dawn l-antidepressanti għandhom jintużaw ma' REZOLSTA, monitoraġġ kliniku hu rakkomandat u aġġustament tad-doża tal-antidepressant jaf ikun meħtieġ.
Amitriptyline Desipramine Imipramine Nortriptyline Trazodone	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma. (impediment ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	

ANTIDIJABETIĊI		
Metformin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' metformin fil-plażma. (Impediment ta' MATE1)	Monitoraġġ bl-attenzjoni tal-pazjent u aġġustament tad-doża ta' metformin hu rakkomandat f'pazjenti li qed jiehdu REZOLSTA.
MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR		
Domperidone	Ma giex studjat.	L-ġhoti ta' domperidone flimkien ma' REZOLSTA huwa kontraindikata.
ANTIFUNGALI		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antifungali fil-plażma u konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat jistgħu jiżdiedu bl-antifungali. (impediment ta' CYP3A u/jew impediment ta' P-gp)	Kawtela hi meħtieġa u monitoraġġ kliniku hu rakkomandat. Meta l-ġhoti fl-istess waqt hu meħtieġ, id-doża ta' kuljum ta' itraconazole m'għandiex taqbeż 200 mg.
Voriconazole	Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżdiedu jew jonqsu meta jingħataw flimkien ma' REZOLSTA.	Voriconazole m'għandux jingħata ma' REZOLSTA sakemm stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole.
MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA		
Colchicine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' colchicine fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A u/jew P-glikoproteina).	Huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' colchicine jew twaqqif tat-trattament ta' colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew tal-fwied jekk ikun meħtieġ trattament b'REZOLSTA. Il-kombinazzjoni ta' colchicine u REZOLSTA hi kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).
MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/ Lumefantrine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' lumefantrine fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	REZOLSTA u artemether/lumefantrine jistgħu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża; madankollu, minħabba ż-żieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi rifampin hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni tal-enzima CYP450)	Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u REZOLSTA hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

<p>Rifabutin Rifapentine</p>	<p>Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi dawn l-antimikobatterċi huma mistennija li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A)</p>	<p>L-ghoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' rifabutin u rifapentine mhux rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni hi meħtieġa, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hi 150 mg 3 darbiet fil-gimġha f'jiem stabbiliti (pereżempju It-Tnejn – L-Erbgħa –Il-Ġimgħa). Monitoraġġ akbar għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtropsenja u uveite hija meħtieġa minhabba ż-żieda mistennija fl-esponiment ta' rifabutin. Tnaqqis akbar fid-doża ta' rifabutin ma' giex studjat. Għandu dejjem jitqies li d-doża ta' 150 mg darbtejn fil-gimġha jista' ma jipprovdix l-aħjar esponiment għal rifabutin, li jista' jwassal għal reżistenza għal rifamycin u falliment fit-ttrattament. Konsiderazzjoni għandha wkoll tingħata għal gwida uffċjali fuq it-ttrattament xieraq ta' tuberkolosi f'pazjenti infettati b'HIV.</p> <p>Din ir-rakkomandazzjoni hi differenti minn ritonavir imqawwi minn darunavir. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal aktar dettalji.</p>
<p>ANTINEOPLASTIĊI</p>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</p> <p>Everolimus Irinotecan</p>	<p>Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA huwa mistenni li jgħolli dawn il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini li jaġixxu kontra l-kanċer. (Impediment ta' CYP3A)</p>	<p>Il-koncentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jogħlew meta jingħataw ma' REZOLSTA li jista' jwassal għall-potenzjal t'aktar każijiet avversi ġeneralment assoċjati ma' dawn il-prodotti mediċinali. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta jiġu kkombinati dawn is-sustanzi ta' kontra l-kanċer b'RIZOLSTA.</p> <p>L-użu fl-istess waqt ta' everolimus jew irinotecan u REZOLSTA mhux rakkomandat.</p>
<p>ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI</p>		
<p>Perphenazine Risperidone Thioridazine</p> <p>Lurasidone Pimozide Sertindole Quetiapine</p>	<p>Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA mistenni li jgħolli dawn il-koncentrazzjonijiet ta' dawn in-newrolettċi fil-plażma (impediment ta' CYP3A, CYP2D6 u/jew P-gp)</p>	<p>Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta REZOLSTA jiġi amministrat fl-istess waqt ma' perphenazine, risperidone jew thioridazine. Għal dawn in-newrolettċi kkonsidra li tnaqqas id-doża tan-newrolettċi meta REZOLSTA jiġi amministrat fl-istess waqt.</p> <p>Il-kombinazzjoni ta' lurasidone, pimozide, quetiapine jew sertindole u REZOLSTA hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>

Imblokkaturi tar-riċetturi β		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA mistenni li jgħolli dawn il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi beta fil-plażma (impediment ta' CYP2D6)	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta REZOLSTA jingħata fl-istess waqt ma' imblokkaturi tar-riċetturi beta u doża aktar baxxa tal-imblokkatur tar-riċetturi beta għandha tiġi kkonsidrata.
IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Sorveljanza klinika tal-effetti terapewtiċi u avversi hija rakkomandata meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' REZOLSTA.
KORTIKOSTEROJDI		
Kortikosteroidi primarjament immetabolizzati minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA huwa mistenni li jżid dawn il-konċentrazzjonijiet ta' kortikosteroidi fil-plażma (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-użu ta' REZOLSTA flimkien ma' kortikosteroidi (ir-rotot kollha tal-ġhoti) li huma metabolizzati permezz ta' CYP3A jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenali. L-ġhoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex irrakkomandat flief 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. Għandhom jitqiesu kortikosteroidi alternattivi li jiddependu inqas minn metabolizmu b' CYP3A eż. beclomethasone b' mod partikolari għal użu fit-tul.
Dexamethasone (sistemiku)	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi dexamethasone (sistemiku) hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A)	Dexamethasone sistemiku għandu jintuża b' kawtela meta jingħata flimkien ma' REZOLSTA.
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI TA' ENDOTELIN		
Bosentan	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi bosentan hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A) REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjoni ta' bosentan fil-plażma. (impediment ta' CYP3A)	Mhux rakkomandat li REZOLSTA jingħata flimkien ma' bosentan.
ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ VIRUS EPATITE C (HCV)		
Impedituri tal-protease NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jżid l-esponiment għal grazoprevir. (inibizzjoni ta' OATP1B u CYP3A)	L-użu ta' REZOLSTA flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Glecaprevir/pibrentasvir	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jżid l-esponiment għal glecaprevir u pibrentasvir. (P-gp, inibizzjoni ta' BCRP u/jew OATP1B1/3)	Mhuwiex irrakkomandat li tagħti REZOLSTA flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	Atorvastatin (10 mg darba kuljum): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg darba kuljum): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} ND	L-użu fl-istess waqt ta' impeditur ta' reductase ta' HMG-CoA u REZOLSTA jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustanza li tnaqqas il-lipidi li jista' jwassal għal każijiet avversi bħal mijopatija. Meta l-ghoti ta' impedituri reductase ta' HMG CoA u REZOLSTA hu mixtieq, huwa rakkomandat li tibda bl-inqas doża u tittajtrejtja 'l fuq għall-effett kliniku mixtieq waqt li jibqa' jkun hemm monitoraġġ għas-sigurtà.
Lovastatin Simvastatin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin u simvastatin fil-plażma. (impediment u/jew trasport ta' CYP3A)	L-użu konkomitanti ta' REZOLSTA ma' lovastatin u simvastatin huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).
SUSTANZI OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
Lomitapide	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jingħata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3)
ANTAGONISTI TAR-RIĊETTURI H₂		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-ebda interazzjoni mekkanistika mhi mistennija	REZOLSTA jista' jingħata flimkien ma' antagonisti tar-riċetturi H ₂ mingħajr aġġustamenti fid-doża.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosoppressanti fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	Għandha ssir sorveljanza terapewtika tal-medicina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-ghoti tagħhom flimkien.
Everolimus		L-ghoti kongunt ta' everolimus u REZOLSTA mhux rakkomandat.
AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINGĪBDU MAN-NIFS		
Salmeterol	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' salmeterol fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	L-użu konkomitanti ta' salmeterol u REZOLSTA mhuwiex irrakkomandat. Il-kombinazzjoni tista' twassal għal zieda fir-riskju ta' każijiet kardjovaskulari avversi b'salmeterol, li jinkludu intervall itwal ta' QT, palpatazzjonijiet u takikardija tas-sinus
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI/TRATTAMENT TA' DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI		
Buprenorphine/naloxone	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' norbuprenorphine u/jew norbuprenorphine fil-plażma.	Aġġustament fid-doża ta' buprenorphine jista' ma jkunx meħtieġ meta jingħata fl-istess waqt ma' REZOLSTA imma monitoraġġ kliniku għal sinjali ta' tossiċità għal opjojdi hija rakkomandata.

Methadone	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma. B' darunavir imqawwi b' ritonavir, tnaqqis żgħir fil-konċentrazzjonijiet ta' methadone fil-plażma kienet osservata. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal darunavir għal aktar dettalji.	Mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża meta dan jibda jingħata flimkien ma' REZOLSTA. Monitoraġġ kliniku huwa rakkomandat, peress li terapija ta' manteniment jista' jkollha bżonn tkun aġġustata f'xi pazjenti.
Fentanyl Oxycodone Tramadol	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' analġeżiċi fil-plażma. (Impediment ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta REZOLSTA jingħata flimkien ma' analġeżiċi.
KONTRAĊETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU		
Drospirenone (3 mg darba kuljum) Ethinylestradiol (0.02 mg darba kuljum) Norethindrone	drospirenone AUC ↑ 58% drospirenone C _{max} ↑ 15% drospirenone C _{min} ND ethinylestradiol AUC ↓ 30% ethinylestradiol C _{max} ↓ 14% ethinylestradiol C _{min} ND Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jibdel il-konċentrazzjonijiet ta' norethindrone fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A, induzzjoni ta' UGT/SULT)	Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali huma rakkomandati meta kontraċettivi bbażati fuq l-estroġenu jingħataw flimkien ma' REZOLSTA. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estrogeni bhala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estroġenu. Meta REZOLSTA jingħata flimkien ma' prodott li fih drospirenone, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku minhabba l-possibbiltà ta' iperkalemja.
ANTAGONIST TAL-OPIOJDI		
Naloxegol	Ma giex studjat.	L-ghoti ta' REZOLSTA intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikata.
IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)		
Għat-trattament ta' impotenza Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli dawn il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-impedituri ta' PDE-5 fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	L-użu konkomitanti ta' impedituri PDE-5 għat-trattament ta' impotenza ma' REZOLSTA għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' REZOLSTA ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rakkomandata doża waħda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'48 siegħa, doża waħda ta' vardenafil li ma' taqbiżx 2.5 mg f'72 siegħa jew doża waħda ta' tadalafil li ma' taqbiżx 10 mg f'72 siegħa. Il-kombinazzjoni ta' avanafil u REZOLSTA hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

<p>Għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli dawn il-koncentrazzjonijiet ta' dawn l-impedituri ta' PDE-5 fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)</p>	<p>Għadha ma gietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari mogħti flimkien ma' REZOLSTA. 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' REZOLSTA u sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji pulmonari huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p> <p>L-għoti ta' tadalafil għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari flimkien ma' REZOLSTA u doża baxxa ta' ritonavir mhuwiex irrakkomandat</p>
<p>IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON</p>		
<p>Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole</p>	<p>Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-ebda interazzjoni mekkanistika mhi mistennija</p>	<p>REZOLSTA jista' jingħata flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.</p>
<p>SEDATTIVI/IPNOTIĊI</p>		
<p>Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem</p> <p>Midazolam (orali) Triazolam</p>	<p>Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA mistenni li jgħolli dawn il-koncentrazzjonijiet ta' dawn is-sedattivi/ipnotiċi fil-plażma (impediment ta' CYP2D6)</p>	<p>Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta REZOLSTA jingħata fl-istess waqt ma' dawn is-sedattivi/ipnotiċi u doża aktar baxxa tas-sedattivi/ipnotiċi għandha tiġi kkonsiderata.</p> <p>Kawtela għandha tintuża bl-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA u midazolam parenterali.</p> <p>Jekk REZOLSTA jingħata fl-istess waqt ma' midazolam, dan għandu jsir f' taqsima tal-kura intensiva jew ambjent simili, li jiżgura monitoraġġ kliniku mill-qrib u ġestjoni medika xierqa f'każ ta' depressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni prolongata.</p> <p>Aġġustament fid-doża għal midazolam għandu jiġi kkonsidrat, speċjalment jekk aktar minn doża waħda ta' midazolam tiġi amministrata.</p> <p>L-għoti fl-istess waqt ta' midazolam orali jew triazolam u REZOLSTA huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
<p>TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA</p>		
<p>Dapoxetine</p>	<p>Ma giex studjat.</p>	<p>L-għoti ta' REZOLSTA flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikata.</p>

MEDIĊINI UROLOĠIĊI		
Fesoterodine Solifenacin	Ma ġewx studjati.	Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

It-trattament b'REZOLSTA waqt it-tqala jwassal għal esponiment baxx għal darunavir (ara sezzjoni 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. Għalhekk, terapija b'REZOLSTA m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li joħroġu tqal waqt it-terapija b'REZOLSTA għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Treddigh

Ma huwiex magħruf jekk darunavir jew cobicistat jgħaddux fil-ħalib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-ħalib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/jum) wassal għal tossiċità tal-frieh. Studji fl-annimali wrew li cobicistat jiġi eliminat fil-ħalib. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jitreddgħu, in-nisa għandhom jiġu mwissija biex ma jreddgħux jekk ikunu qed jirċievu REZOLSTA.

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 jew cobicistat fuq il-fertilità. Ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità fl-annimali (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' studji fuq l-annimali, mhux mistenni li jkun hemm effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità b'REZOLSTA.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

REZOLSTA jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Kien irrappurtat sturdament f'xi whud mill-pazjenti waqt trattament b'kors ta' mediċini li kien fihom darunavir li jingħata ma' cobicistat u dan għandu jiġi kkonsidrat meta wiehed iqis jekk pazjent għandux hila jsuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali ta' REZOLSTA hu bażat fuq tagħrif kliniku minn prova fejn darunavir ġie mqawwi jew b'cobicistat jew ritonavir, minn cobicistat u minn tagħrif ta' wara t-tqegħid fis-suq minn darunavir/ritonavir.

Peress li REZOLSTA fih darunavir u cobicistat, ir-reazzjonijiet avversi assoċjati minn kull wiehed mill-komponenti individwali għandhom ikunu mistennija.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrapportati f'gabra ta' *data* mill-istudju tal-Faži III GS-US-216-130 u mill-fergħa ta' REZOLSTA fl-istudju tal-Faži III TMC114FD2HTX3001 kienu dijarea (23%),

dardir (17%), raxx (13%) u uġiġh ta' ras (10%). Reazzjonijiet avversi serji kienu dijabete mellitus, sensitività eċċessiva (minhabba l-mediċina), sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, raxx, sindrome ta' Stevens-Johnson u remettar. Dawn ir-reazzjonijiet avversi serji kollha sehhew f'individwu wiehed (0.1%) ħlief għal raxx li sehh f'4 (0.6%) individwi.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati l-aktar frekwenti matul il-programm ta' żvilupp kliniku ta' darunavir/ritonavir u bħala rapporti spontanji huma dijarea, dardir, raxx, uġiġh ta' ras u remettar. L-aktar reazzjonijiet frekwenti serji huma insuffiċjenza renali akuta, infart mijokardjali, sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni, trombocitopenija, osteonekrosi, dijarea, epatite u deni.

Fis-96 ġimġha 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'individwi esperjenzati bit-trattament minbarra d-dardir li kien osservat aktar frekwenti f'individwi li qatt ma kienu ħadu trattament qabel. Dan kien motivat minn dardir ta' intensità ħafifa.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

Reazzjonijiet avversi b'darunavir/cobicistat f'pazjenti adulti

Sistema tal-Klassifika tal-Organi ta' MedDRA Kategorija ta' Frekwenza	Reazzjoni Avversa
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Komuni	sensitività eċċessiva (minhabba l-mediċina)
Mhux komuni	sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni	anoreksja, iperkolesteremja, ipertrigliceridemija
Mhux komuni	dijabete mellitus, dislipidemija, iperglicemija, iperlipidemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni	ħolm abnormali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni ħafna	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni ħafna	dijarea, dardir
Komuni	remettar, uġiġh addominali, distenzjoni abdominali, dispepsja, gass
Mhux komuni	pankreatite akuta, żieda fl-enzimi tal-frixa
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni	żieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied
Mhux komuni	epatite*, epatite ċitolitika*

<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
Komuni ħafna	raxx (li jinkludi raxx makulari, makulopapulari, papulari, eritematosi, pruritiku, raxx ġeneralizzat, u dermatite allergika)
Komuni	ħakk
Mhux komuni	Sindrome ta' Stevens-Johnson [#] , angjoedima, urtikarja
Rari	reazzjoni tal-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici*
Mhux magħruf	nekrolisi epidermali tossika*, pustulosi eksantematuzza akuta mifruxa*
<i>Disturbi muskuloskeletalri u tat-tessuti konnettivi</i>	
Komuni	mijaġġa
Mhux komuni	osteonekrozi*
<i>Disturbi renali u urinarji</i>	
rari	nefropatija tal-kristalli* [§]
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
Mhux komuni	ginekomastija*
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni	għeja, astenja
<i>Investigazzjonijiet</i>	
Komuni	kreatinina fid-demem oġġla

* Dawn ir-reazzjonijiet avversi ta' medicina ma ġew rapportati fl-esperjenza ta' provi klinici b' darunavir/cobicistat imma ġew innotati bi trattament ta' darunavir/ritonavir u jistgħu jseħhu b' darunavir/cobicistat ukoll.

Meta wieħed iqis ukoll id-*data* mill-prova klinika ta' DRV/COBI/emtricitabine/tenofovir alafenamide, is-sindrome ta' Stevens-Johnson seħħ b' mod rari (f' 1 minn 2,551 individwu) li huwa konsistenti mal-programm tal-prova klinika ta' DRV/rtv (ara Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda fis-sezzjoni 4.4).

§ 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”.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Raxx

Fi provi klinici b' darunavir/ritonavir u darunavir/cobicistat, ir-raxx kien prinċipalment ħafif sa moderat, li ħafna drabi seħħ fl-ewwel erba' ġimgħat tat-trattament u fieq meta tkomplew jittieħdu aktar dożi (ara sezzjoni 4.4). Il-ġabra ta' *data* minn prova bi grupp wieħed li stħarrġet darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum u antiretrovirali oħrajn u grupp wieħed ta' prova li fiha REZOLSTA 800/150 mg u antiretrovirali oħrajn ingħataw darba kuljum, uriet li 1.9% tal-pazjenti waqfu t-trattament minħabba raxx.

Parametri metabolici

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

Anormalitajiet muskuloskeletalri

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

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

Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni

Fil-pazjenti infettati b'HIV u b'immunodeficjenza severa fil-bidu tat-trattament b'terapja kombinata medicini antiretrovirali (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għall-infezzjonijiet asintomatiċi jew għal infezzjonijiet opportunistiċi li jkun għad-fadal. Disturbi awtoimmuni (bħal marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) għew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn il-każijiet jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Emorragija f'pazjenti emofilici

Kien hemm rapporti ta' zieda fl-emorragiji spontanji f'pazjenti emofilici li kienu qed jirċievu impedituri ta' Protease antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis fit-tneħħija ta' kreatinina stmata

Cobicistat intwera li jnaqqas it-tneħħija ta' kreatinina stmata minhabba l-impediment ta' tnixxija ta' kreatinina mit-tubi renali. Kull zieda fil-kreatinina fis-serum minhabba l-effett impeditorju ta' cobicistat generalment ma jaqbiżx 0.4 mg/dL.

L-effett ta' cobicistat fuq il-kreatinina fis-serum għie mistharreg fi prova ta' Fazi I f'individwi b'funzjoni tal-kliwi normali (eGFR \geq 80 mL/min, n = 12) u indeboliment tal-kliwi hafif sa moderat (eGFR:50-79 mL/min, n = 18). Bidla fir-rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari kkalkulata bil-metodu Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) mil-linja bażi kienet osservata fi żmien 7 ijiem wara l-bidu ta' trattament b'cobicistat 150 mg fost individwi b'funzjoni tal-kliwi normali (-9.9 \pm 13.1 mL/min) u indeboliment tal-kliwi minn hafif sa moderat (-11.9 \pm 7.0 mL/min). Dan it-tnaqqis f'eGFR_{CG} kien riversibbli wara li cobicistat twaqqaf u m'affettwax ir-rata reali ta' filtrazzjoni glomerulari, kif stabbilit bit-tneħħija tal-medicina sonda iohexol.

Fil-prova ta' Fazi III fi grupp wiehed (GS-US-216-130), tnaqqis f'eGFR_{CG} għie nnotat f'gimgha 2, li baqa' stabbli sa tul gimgha 48. Il-bidla f'eGFR_{CG} medju mil-linja bażi kienet ta' -9.6 mL/min f'gimgha 2, u -9.6 mL/min f'gimgha 48. Fil-grupp ta' REZOLSTA tal-prova TMC114FD2HTX3001 ta' Fazi III, il-bidla medja tal-eGFR_{CG} mil-linja bażi kienet -11.1 mL/min f'gimgha 48 u l-bidla medja fl-eGFR_{cystatin C} mil-linja bażi kienet +2.9 mL/min/1.73 m² f'gimgha 48.

Għal aktar tagħrif ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà tal-komponenti ta' REZOLSTA għiet evalwata f'adolexxenti b'età minn 12 sa inqas minn 18-il sena, li jiżnu mill-inqas 40 kg permezz tal-prova klinika GS-US-216-0128 (kienu ħadu trattament qabel, soppressi b'mod viroloġiku, N = 7). Analizi dwar sigurtà ta' dan l-istudju f'individwi adolessenti ma identifikatx tħassib gdid dwar sigurtà f'individwi adolessenti meta mqabbla mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' darunavir u cobicistat f'individwi adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B u/jew Ċ

Tagħrif ristrett hu disponibbli dwar l-użu ta' REZOLSTA f'pazjenti koinfettati bil-virus ta' epatite B u/jew Ċ. Fost 1,968 pazjent li kienu ħadu trattament qabel u li kienu qed jirċievu REZOLSTA flimkien ma' ritonavir 600 mg/100 mg darbtejn kuljum, 236 pazjent kienu koinfettati b'epatite B jew Ċ. Pazjenti koinfettati kellhom aktar probabbiltà li jkollhom zieda fit-transaminase tal-fwied fil-linja bażi u li tfaċċat minhabba t-trattament minn dawk li ma kellhomx epatite virali kronika (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku għall-doża eċċessiva b'REZOLSTA. It-trattament ta' doża eċċessiva ta' REZOLSTA jikkonsisti f' miżuri ġenerali ta' sostenn li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. Minhabba li darunavir u cobicistat jehlu ħafna mal-proteini tad-demem, huwa improbabbli li d-dijalisi tkun ta' benefiċċju fit-tneħħija tas-sustanzi attivi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għall-użu sistemiku, antivirali għat-trattament ta' infezzjoni ta' HIV, kombinazzjonijiet Kodiċi ATC: J05AE14.

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

Cobicistat huwa impeditur bażat fuq mekkanizmu ta' cytochromes P450 tas-sottofamilja ta' CYP3A. Impediment ta' metabolizmu permezz ta' CYP3A b'cobicistat jintensifika aktar l-esponiment sistemiku ta' sottostrati ta' CYP3A bħal darunavir, meta l-bijodisponibilità hija ristretta u l-half-life huwa mqassar minhabba metabolizmu dipendenti fuq CYP3A.

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'razez ta' ċelluli T infettati b'mod akut, ċelluli mononukleari periferali tad-demem umani u makrofaġi/monociti umani b' medjan ta' valuri EC_{50} minn 1.2 sa 8.5 nM (0.7 sa 5.0 ng/mL). Darunavir juri attività antivirali *in vitro* kontra sezzjoni wiesgħa ta' ċelluli puri tal-virusis iżolati primarjament ta' HIV-1 grupp M (A, B, C, D, E, F, G) u grupp O b'valuri EC_{50} minn < 0.1 to 4.3 nM.

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

Cobicistat ma kellu ebda attività antivirali osservata kontra HIV-1 u ma jantagonizzax l-effett antivirali ta' darunavir.

Reżistenza

L-għażla *in vitro* tal-virus reżistenti għal darunavir minn tip ta' HIV-1 selvaġġ 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 għal darunavir (medda: 23-50 darba) kellhom fihom bejn 2 sa 4 sostituzzjonijiet tal-aċidu amminiku fil-gene protease. Is-suxxettibilità mnaqqsa ta' darunavir fil-virusis emergenti fl-esperiment t'għażla ma setax jiġi spjegat bil-ħruġ ta' dawn il-mutazzjonijiet ta' protease.

Il-profil ta' rezistenza ta' REZOLSTA hu mmexxi minn darunavir. Cobicistat ma jagħzilk mutazzjonijiet ta' rezistenza ta' HIV, minhabba n-nuqqas ta' attività antivirali tiegħu. Il-profil ta' rezistenza ta' REZOLSTA hu sostnut minn żewġ provi ta' Fażi III li saru b' darunavir/ritonavir f'pazjenti li ma kinux trattati qabel (ARTEMIS) u pazjenti b'esperjenza ta' trattament qabel (ODIN) u l-analiżi ta' taġrif minn 48 ġimgħa minn prova GS-US-216-130 f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel u b'esperjenza fit-trattament.

Rati baxxi ta' virus ta' HIV li kien qed jiżviluppa rezistenza kienu osservati f'pazjenti li kellhomx trattament b'ART qabel f'pazjenti li kienu ttrattati għall-ewwel darba b'REZOLSTA jew darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum flimkien ma' ART oħrajn, u f'pazjenti b'esperjenza ta' ART li ma' hadux darunavir RAMs li rċewew REZOLSTA jew darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum flimkien ma' ART oħrajn. It-tabella t'hawn taht turi l-iżvilupp ta' mutazzjonijiet ta' protease ta' HIV-1 u telf ta' suxxettibilità għall-PIs ta' HIV fil-fallimenti viroloġiċi fl-punti ahħarin ta' GS-US-216-130, ARTEMIS u ODIN.

	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Pazjenti li ma hadux trattament qabel b'darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N = 295	Pazjenti esperjenzati fit-trattament ta' darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N = 18	Pazjenti li ma hadux trattament qabel b'darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum N = 343	Pazjenti esperjenzati fit-trattament ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum N = 294	Pazjenti esperjenzati fit-trattament ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N = 296
Għadd ta' individwi b'falliment viroloġiku u taġrif ġenotipiku li żviluppaw mutazzjonijiet ^c fil-punt ahħari, n/N					
Mutazzjon ijiet primarji (maġġuri)	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Mutazzjon ijiet PI					
RAMs PI	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Għadd ta' individwi b'falliment viroloġiku u taġrif fenotipiku li juri telf fis-suxxettibilità għal PIs fil-punt ahħari meta mqabbel mal-linja bażi ^d , n/N					
HIV PI					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Fallimenti viroloġiċi magħzula għal testijiet ta' rezistenza kienu mfissra bħala: qatt mrażżna: tnaqqis ta' HIV-1 RNA <1 log₁₀ mil-linja bażi u ≥50 kopja/mL fil-ġimgħa 8. Ikkonfermati fil-vista ta' wara; rebound: HIV-1 RNA <50 kopja/mL segwiti b'HIV-1 RNA għal ≥400 kopja/mL ikkonfermata jew >1 log₁₀ HIV-1 RNA zieda kkonfermata mill-inqas livell; diskontinwazzjoni b'HIV-1 RNA ≥400 kopja/ml fl-ahħar viżita

^b Fallimenti viroloġiċi bażati fuq algoritmu ċensurat ta' TLOVR mhux VF (HIV-1 RNA >50 kopja/mL)

^c Listi IAS-USA

^d F'GS-US-216-130 fenotip fil-linja bażi ma kienu disponibbli

Rezistenza inkroċjata

Fil-fallimenti viroloġiċi tal-prova GS-US-216-130 l-ebda rezistenza inkroċjata ma' HIV PIs oħra ma kienu osservati. Irreferi għat-tabella hawn fuq għal taġrif fuq ARTEMIS u ODIN

Riżultati kliniċi

L-effett antiretrovirali ta' REZOLSTA hu dovut għall-komponent darunavir. L-attività ta' cobicistat bħala sustanza li tqanqal b'mod farmakokinetiku lil darunavir giet murija fil-provi farmakokinetiċi. F'dawn il-provi farmakokinetiċi, l-esponiment ta' darunavir 800 mg imqawwija b'cobicistat 150 mg kienet konsistenti ma dik osservata meta mqawwija b'ritonavir 100 mg. Darunavir bħala komponent ta' REZOLSTA huwa bijoekwivalenti għal darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum li jittiehdu bħala prodott mediċinali wieħed (ara sezzjoni 5.2).

L-evidenza ta' effikaċja ta' REZOLSTA darba kuljum hi bażata fuq l-analiżi ta' tagħrif minn 48 ġimgħa mill-prova GS-US-216-130 f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'ART u pazjenti b'esperjenza ta' ART, prova TMC114FD2HTX3001 f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'ART, u żewġ provi ta' Fażi III, ARTEMIS u ODIN li saru b'darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg q.d f'pazjenti li ma ġewx ittrattati qabel b'ART u pazjenti b'esperjenza ta' ART, rispettivament.

Deskrizzjoni ta' studji kliniċi b'REZOLSTA f'adulti

L-effikaċja ta' darunavir 800 mg li jingħata darba kuljum flimkien ma' 150 mg cobicistat darba kuljum f'pazjenti li ma hadux trattament b'ART qabel u pazjenti b'esperjenza ta' ART
GS-US-216-130 hija prova ta' Fażi III, fi grupp uniku u bit-tikketta tingharaf, li evalwat l-farmakokinetiċi, is-sigurtà, u l-effikaċja ta' darunavir ma' cobicistat fi 313-il pazjent adult infettat b'HIV (295 ma kinux trattati qabel u 18 b'esperjenza ta' trattament). Dawn il-pazjenti rċevew darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum bi programm ta' trattament flisfond ottimizzata (OBR) magħżula minn investigatur li kien jikkonsisti minn 2 NRTIs attivi.

Pazjenti infettati b'HIV-1 li kienu elegibbli għal din il-prova kellhom ġenotip skrinnjat li ma wera l-ebda RAMs għal darunavir u HIV-1 RNA $\geq 1,000$ kopja/mL fil-plażma. It-tabella t'hawn taht turi t-tagħrif dwar l-effikaċja tal-analiżi ta' 48 ġimgħa mill-prova GS-US-216-130:

<i>Eżiti f'ġimgħa 48</i>	GS-US-216-130		
	Pazjenti li ma hadux trattament qabel b'darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum + OBR N = 295	Pazjenti esperjenzati bit-trattament ta' darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum + OBR N = 18	L-individwi kollha darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL ^a	245 (83.1%)	8 (44.4%)	253 (80.8%)
Bidla log medja ta' HIV-1 RNA mil-linja bażi (log ₁₀ kopji/mL)	-3.01	-2.39	-2.97
Bidla medja tal-għadd ta' ċelluli CD4+ mil-linja bażi ^b	+174	+102	+170

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritmu TLOVR

^b Imputazzjoni tal-ahħar Osservazzjoni Miġjuba 'l Quddiem (Last Observation Carried Forward)

Effikaċja ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'ART

TMC114FD2HTX3001 hija prova każwali, ikkontrollata b'mod attiv, ta' Fażi III, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus kombinazzjoni ta' doża fissa ta' darunavir/cobicistat + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. Fil-grupp ta' trattament bil-kombinazzjoni ta' doża fissa ta' darunavir/cobicistat ġew ittrattati 363 pazjent adult, infettati b'HIV-1, li qatt ma kienu ġew ttrattati qabel.

Pazjenti infettati b'HIV-1 li kienu eligibbli għal din il-prova kellhom $\geq 1,000$ kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 fil-plasma. It-tabella taht turi d-data ta' effikaċja ta' 48 ġimgħa fil-grupp ta' darunavir/cobicistat tal-prova TMC114FD2HTX3001:

	TMC114FD2HTX3001 (grupp ta' darunavir/cobicistat)
Riżultati f'gimgha 48	Qatt ma' hadu trattament darunavir/cobicistat 800/150 mg darbakuġum + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate N = 363
< 50 kopja/mL ta' RNA ta' HIV-1 ^a	321 (88.4%)
Falliment viroloġiku ^a	12 (3.3%)
L-ebda data viroloġika fl-intervall ta' 48 ġimgha ^a	30 (8.3%)
Medja tal-bidla fl-għadd taċ-ċelluli CD4+ mil-linja bażi ^b	+173.8

^a Imputazzjonijiet skont l-algoritmu Snapshot.

^b Dawk li ma komplewx għandhom imputazzjoni ta' falliment: pazjenti li waqfu qabel ġew attribwiti bidla ta' 0

Deskrizzjoni ta' studji kliniċi ta' darunavir/ritonavir f'adulti

L-effikaċja ta' darunavir 800 mg li jingħata darba kuljum flimkien ma' 100 mg ritonavir darba kuljum f'pazjenti li hadux trattament b'ART qabel.

L-evidenza ta' effikaċja ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum hija bbażata fuq l-analiżi ta' data ta' 192 ġimgha mill-prova każwali, ikkontrollata u bit-tikketta tingħaraf tal-Faži III, ARTEMIS f'pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma' hadu 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 friegħi użaw skeda fissa fl-isfond li kienet tikkonsisti f' tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum u emtricitabine 200 mg darba kuljum.

It-tabella ta' taħt turi d-data ta' effikaċja tal-analiżi ta' 48 ġimgha u ta' 96 ġimgha mill-prova ARTEMIS:

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

medjan ta' tibdil fl-għadd taç-çelluli CD4+ mill-linja baži (x 10 ⁶ /L) ^c	+137	+141		+171	+188	
---	------	------	--	------	------	--

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

^b Data bbażata fuq l-analiżi fil-ġimgħa 96

^c Imputazzjoni skont l-algorizmu TLOVR

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

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

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

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

ODIN hija prova, każwali, bit-tikketta tingħaraf tal-Faži III li tqabbel darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum ma' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti infettati b'HIV-1 li diġà hadu ART b'testijiet li jeżaminaw reżistenza ġenotipka li ma wrew l-ebda RAMs (i.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) għal darunavir 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 taħt). Iż-żewġ friegħi użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-teħid tat-trattament (OBR) ta' ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
	Ġimgħa 48		
<i>Eżiti</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) ^b
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL ^a	72.1% (212)	70.9% (210)	1.2% (-6.1; 8.5) ^b
B'HIV-1 RNA (kopja/mL) < 100,000 ≥ 100,000 fil-linja baži	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' çelluli ta' CD4+ (x 10 ⁶ /L) ≥ 100 < 100 fil-linja baži	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 Tip AE Tip C Oħrajn ^c	70.4% (126/179) 90.5% (38/42) 72.7% (32/44) 55.2% (16/29)	64.3% (128/199) 91.2% (31/34) 78.8% (26/33) 83.3% (25/30)	6.1% (-3.4; 15.6) -0.7% (-14.0; 12.6) -6.1% (-2.6; 13.7) -28.2% (-51.0; -5.3)
medja ta' tibdil fl-għadd taç-çelluli CD4+ mill-linja baži (x 10 ⁶ /L) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

- ^a Imputazzjonijiet skont l-algorizmu TLOVR
- ^b Ibbażat fuq l-approssimazzjoni normali tad-differenza fil-% tar-rispons
- ^c Gruppi ta' virusis ġejjin mill-istess antenat A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, u CRF06_CPX
- ^d Differenza fil-medji
- ^e Imputazzjoni ta' Last Observation Carried Forward

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

REZOLSTA 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 ċelluli $\times 10^6/L$ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Hija disponibbli *data* limitata f'pazjenti bi grupp ta' virusis HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B.

Popolazzjoni pedjatrika

L-użu ta' REZOLSTA f'pazjenti adolexxenti mill-età ta' 12-il sena sa inqas minn 18-il sena, u li jiżnu mill-inqas 40 kg huwa sostnut minn provi fl-adulti u permezz tal-prova GS-US-216-0128 f'adolexxenti infettati bl-HIV-1 li evalwa l-komponenti ta' REZOLSTA. Għal informazzjoni addizzjonali ta' sostenn, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' darunavir u cobicistat.

Fil-prova GS-US-216-0128 ta' Fażi II/III, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, l-effikaċja, is-sigurtà, u l-farmakokinetika ta' darunavir 800 mg u cobicistat 150 mg (mogħtija bħala żewġ pilloli separati) u mill-inqas 2 NRTIs ġew evalwati f'7 adolexxenti infettati bl-HIV-1, li kienu ħadu trattament qabel, soppressi b'mod viroloġiku (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti kienu fuq skeda stabbli ta' għoti ta' antiretrovirali (għal mill-inqas 3 xhur), li kienet tikkonsisti f'darunavir mogħti ma' ritonavir, flimkien ma' 2 NRTIs. Huma inqalbu minn ritonavir għal cobicistat 150 mg darba kuljum u komplew darunavir (N = 7) u 2 NRTIs.

Riżultat viroloġiku f'adolexxenti li kienu ħadu ART qabel, soppressi b'mod viroloġiku f'ġimgħa 48	
GS-US-216-0128	
Riżultati f'ġimgħa 48	Darunavir/cobicistat + mill-inqas 2 NRTIs (N = 7)
< 50 kopja/mL RNA ta' HIV-1 f'kull Approċċ Snapshot tal-FDA	85.7% (6)
Perċentwal tal-medjan ta' bidla ta' CD4+ mil-linja bażi ^a	-6.1%
Għadd ta' ċelluli CD4+ medjan ta' bidla mil-linja bażi ^a	-342 ċelluli/mm ³

^a L-cbda imputazzjoni (*data* osservata)

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'REZOLSTA f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni ta' HIV-1.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-esponiment ta' darunavir ġie muri li hu komparabbli fi prova ta' bijodisponibilità bejn REZOLSTA u darunavir/rotonavir 800/100 mg q.d fi stadju fiss u f'kondizzjonijiet mhux ta' sawm f'pazjenti b'saħħithom.

Il-bijoequivalenza bejn REZOLSTA u darunavir/cobicistat 800/150 mg amministrati flimkien bħala sustanzi waħedhom ġie stabbilit taħt kondizzjonijiet ta' sawm u mhux ta' sawm f'individwi b'saħħithom.

Assorbiment

Darunavir

Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' doża waħda ta' 600 mg darunavir waħdu kienet ta' madwar 37%.

Darunavir ġie assorbit malajr wara l-ġhotti orali ta' REZOLSTA f'voluntieri b'saħħithom.

Il-koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' darunavir fil-preżenza ta' cobicistat ġeneralment tintlaħaq fi żmien 3 sa 4.5 sigħat. Wara teħid orali ta' REZOLSTA f'voluntieri b'saħħithom, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' cobicistat kienu osservati minn 2 sa 5 sigħat wara d-doża.

Meta jingħata mal-ikel, l-esponiment relattiva ta' darunavir hi 1.7 darbjet oġhla meta mqabbla mat-teħid tal-ikel. Għalhekk il-pilloli REZOLSTA għandhom jittieħdu mal-ikel. It-tip ta' ikel ma jaffetwax l-esponiment għal darunavir.

Distribuzzjoni

Darunavir

Madwar 95% ta' darunavir huwa mwaħħal mal-proteini tal-plażma. Darunavir jeħel primarjament mal-glikoproteina α_1 -acid fil-plażma.

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

Cobicistat

Cobicistat jeħel minn 97% sa 98% ma' proteini fil-plażma u l-proporzjon tal-koncentrazzjoni medja tal-plażma għad-demem kienet ta' madwar 2.

Bijotrasformazzjoni

Darunavir

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 esklussivament 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 darbjet anqas mill-attività ta' darunavir kontra l-HIV li jinstab fin-natura.

Cobicistat

Cobicistat huwa metabolizzat (prinċipalment) permezz ta' CYP3A u (b'mod minuri) permezz ta' ossidazzjoni u ma' jgħaddix minn glukuronidazzjoni. Wara teħid orali ta' ^{14}C -cobicistat, 99% tar-radjoattività fiċ-ċirkolazzjoni fil-plażma baqgħet cobicistat li ma nbiddlitx. Livelli baxxi ta' metaboliti huma osservati fl-awrina u l-ippurgar u ma jikkontribwixxux għall-attività impeditorja ta' CYP3A ta' cobicistat.

Eliminazzjoni

Darunavir

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

Cobicistat

Wara doża orali ta' ^{14}C -cobicistat, 86% u 8.2% tad-doża kienu rkuprati fl-ippurjar u fl-awrina rispettivament. Il-half-life terminali medjan ta' cobicistat fil-plażma wara l-ghoti ta' REZOLSTA kien ta' madwar 3-4 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data farmakokinetika disponibbli għall-komponenti differenti ta' REZOLSTA tindika li ma kien hemm l-ebda differenzi rilevanti b' mod kliniku fl-esponiment bejn l-adulti u l-adolexxenti. Barra dan, il-farmakokinetika ta' 800 mg ta' darunavir mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg f' pazjenti pedjatriċi għet studjata f' 7 adolexxenti b' età minn 12 sa inqas minn 18-il sena, li jiżnu mill-inqas 40 kg li rievew darunavir 800 mg mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg fl-Istudju GS-US-216-0128. L-esponiment ġeometriku medju tal-adolexxent (AUC_{tau}) kien simili għal darunavir u żdied 19% għal cobicistat meta mqabbel ma' esponimenti miksuba f' adulti li rievew darunavir 800 mg mogħti flimkien ma' cobicistat 150 mg fl-Istudju GS-US-216-0130. Id-differenza osservata għal cobicistat ma kinitx meqjusa rilevanti b' mod kliniku.

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

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

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

^c N = 59 għal AUC_{tau} u C_{tau} .

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

^e N = 57 u N = 5 għal GLSM ta' C_{tau} fl-Istudju GS-US-216-0130 u l-Istudju GS-US-216_0128, rispettivament.

Anzjani

Darunavir

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

Cobicistat

Il-farmakokinetiċi ta' cobicistat ma ġewx evalwati b' mod sħiħ f' persuni akbar (65 sena u aktar).

Sess

Darunavir

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni wriet esponiment fitit oghli għal darunavir (16.8%) f'nisa infettati b'HIV meta mqabbla mal-irgħiel. Id-differenza m'hijiex klinikamnet rilevanti.

Cobicistat

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament rilevanti minhabba sess ma għiet identifikata għal cobicistat.

Indeboliment renali

REZOLSTA ma ġiex mistħarreġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Darunavir

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

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

Cobicistat

Saret prova dwar il-farmakokinetiċi ta' cobicistat f'individwi li mhumiex infettati b'HIV-1 u b'indeboliment tal-kliewi sever (stima ta' tneħħija ta' kreatinina inqas minn 30 mL/min). Ma ġew osservati l-ebda differenzi notevoli fil-farmakokinetiċi ta' cobicistat bejn individwi b'indeboliment tal-kliewi sever u individwi b'saħħithom, b'mod konsistenti mat-tneħħija baxxa mill-kliewi ta' cobicistat.

Indeboliment epatiku

REZOLSTA ma ġiex mistħarreġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Darunavir

Darunavir huwa primarjament metabolizzat u eliminat mill-fwied. Fi prova b'doži multipli ta' darunavir/ritonavir (600/100 mg) darbtejn kuljum, intwera 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 komparabbli ma dawk ta' individwi b'saħħithom. Madankollu, koncentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwaħħla mal-proteini kienu madwar 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/ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni. L-effett ta' indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetiċi ta' darunavir għadu ma ġiex studjat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Cobicistat

Cobicistat huwa prinċipalment metabolizzat u eliminat mill-fwied. Saret prova dwar il-farmakokinetiċi ta' cobicistat f'individwi li mhumiex infettati b'HIV-1 u b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B). Ma ġew osservati l-ebda differenzi notevoli fil-farmakokinetiċi ta' cobicistat bejn individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat u individwi b'saħħithom. L-ebda aġġustament fid-doża ta' REZOLSTA mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi Ċ) fuq il-farmakokinetiċi ma ġiex studjat.

Koinfezzjoni bil-virus ta' epatite B u/jew epatite Ċ

Ma kienx hemm biżżejjed taġġir farmakokinetiku fil-provi kliniċi sabiex jiġi stabbilit l-effett ta' infezzjoni bil-virus ta' epatite B u/jew epatite Ċ fuq il-farmakokinetiċi ta' darunavir u cobicistat (irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tqala u wara t-twelid

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

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

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

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

Darunavir

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

Fi studji tossikoloġiċi b'doża ripetuta fil-ġrieden, il-firien u l-klieb, kien hemm biss effetti limitati tat-trattament b' darunavir. F'animali gerriema l-organi mimsusa identifikati kienu s-sistema ematopojetika, is-sistema ta' koagulazzjoni 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-epatoċiti, vakwolazzjoni, zieda fl-enzimi tal- fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-taħlita ta' darunavir ma' ritonavir wasslet għal zieda zghira fl-effett fuq il-parametri taċ-ċelluli ħomor, tal-fwied, u tat-tirojde u zieda fl-inkidenza ta' fibrozi fl-iżoli tal-frixa (fil-firien irġiel biss) meta mqabbla ma' trattament b' darunavir waħdu. Fil-kelb, l-ebda riżultati 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 tal-omm. Mill-bqija, ma kienx hemm effetti fuq tghammir u fertilità bi trattament ta' darunavir sa 1,000 mg/kg/jum u b'livelli ta' esponiment anqas minn (AUC - 0.5 drabi) dawk fil-bnedmin fid-doża klinikament rakkomandata. Sa l-istess livelli tad-doża, ma kien hemm l-ebda' teratoġenicità fil-firien u l-fniek bi trattament ta' darunavir waħdu u lanqas fil-ġrieden bi trattament ta' ritonavir flimkien miegħu. Il-livelli ta' esponiment kienu anqas minn dawk bid-doża klinikament rakkomandata fil-bnedmin. Fi stima ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, darunavir ma' jew mingħajr ritonavir, ikkawża tnaqqis għaddien fiż-zieda fil-piż tal-ġisem tal-frieħ qabel il-ftim u kien hemm ftit dewmien sakemm infethu l-għajnejn u l-widnejn. Darunavir flimkien ma' ritonavir ikkawża tnaqqis fin-numru ta' frieh li wrew ir-rispons għall-ħasda fil-15-il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment

tal-frieh għas-sustanza attiva mill-halib u/jew tossiċità tal-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affetwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien żgħażaġh li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità oġhla b'konvulżjonijiet f'xi wħud mill-annimali. Esoniment 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 kien parzjalment dovut minħabba l-immaturutà tal-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina fl-annimali żgħażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mat-trattament ma ġew innutati fil-firien żgħażaġh li nġhataw doża ta' 1,000 mg/kg darunavir (doża waħda) f'jum 26 jew 500 mg/kg (doża ripetuta) mill-età ta' jum 23 sa 50, 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, REZOLSTA[®] m'għandux jintuża f'pazjenti tfal taħt l-età ta' 3 snin.

Darunavir ġie evalwat għal potenzjal kanċeroġeniku permezz ta' amministrazzjoni b'tubu mill-halq lill-ġrieden u l-firien sa 104 ġimgħat. Doži kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u doži ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-inċidenzi ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx żieda statistikament sinifikanti ta' kwalunkwe neoplażmu beninn jew malinn ieħor fil-ġrieden u l-firien. It-tumuri epatoċellulari u tat-tirojde li ġew osservati fl-annimali gerriema huma kkunsidrati ta' rilevanza limitata għall-bnedmin. L-amministrazzjoni ripetuta ta' darunavir lill-firien ikkawżat induzzjoni 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 meta mogħtija flimkien ma' ritonavir 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 mutaġeniku jew ġenotossiku f'għadd ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* inkluż mutazzjoni batterjali bil-kuntrarju (Ames), aberrazzjoni tal-kromożomi fil-limfoċit uman u t-test *in vivo* tal-mikronukleju fil-ġrieden.

Cobicistat:

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-ebda effetti teratoġeniċi ma ġew osservati fl-istudji dwar it-tossiċità fl-iżvilupp ta' firien u fniek. Fil-firien, bidliet fl-ossifikazzjoni fl-ispina dorsali u fl-istenebra ta' feti seħhew f'doża li pproduċiet tossiċità maternali sinifikanti.

Studji fuq il-fniek *eks vivo* u fil-klieb *in vivo* jissuġerixxu li cobicistat għandu potenzjal baxx għal titwil tal-QT, u jista' jtawwal bi ftit l-intervall PR u jnaqqas il-funzjoni ventrikulari tax-xellug f'konċentrazzjonijiet medji ta' mill-anqas 10 darbiet mill-esponiment uman fid-doża rakkomandata ta' 150 mg kuljum.

Studju dwar il-karċinoġeniċità fuq perijodu ta' żmien twil ta' cobicistat fil-firien irrivela potenzjal tumoriġeniku speċifiku għal din l-ispeċi, li hu meqjus li mhux rilevanti għal bniedem. Studju karċinoġeniku fil-ġrieden ma wriex xi potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose
Colloidal silicon dioxide
Silicified microcrystalline cellulose
Crospovidone
Magnesium stearate

Rita ta' barra tal-pillola

Poly(vinyl alkoħol) – parzjalment idrolizzat
Macrogol 3350
Titanium dioxide
Terra
Iron oxide red
Iron oxide black

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn
6 ġimgħat wara li jinfetaħ il-flixxun.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali

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

Flixxun abjad tal-polethylene ta' densità għolja (HDPE) li fih 30 pillola, magħluq b'għatu tal-polypropylene (PP) li ma' jinfetaħx mit-tfal b'sigill tal-induzzjoni.
Daqs tal-pakkett ta' flixxun wiehed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

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

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

EU/1/14/967/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Novembru 2014

Data tal-aħħar tiġdid: 31 Lulju 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

REZOLSTA 800 mg/150 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir/cobicistat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir (bhala ethanolate) u 150 mg cobicistat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija 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
Tużahx wara li jgħaddu 6 ġimgħat minn meta tkun ftaħt il-flixxkun l-ewwel darba.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/14/967/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rezolsta

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

REZOLSTA 800 mg/150 mg pilloli miksijin b'rita
darunavir/cobicistat

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola miksija b'rita fiha 800 mg darunavir (bhala ethanolate) u 150 mg cobicistat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola

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

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/14/967/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

REZOLSTA 800 mg/150 mg - pilloli miksijin b'rita darunavir/cobicistat

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu REZOLSTA u għalxiex jintuża

X'inhu REZOLSTA?

REZOLSTA fih is-sustanzi attivi darunavir u cobicistat.

Darunavir jappartjeni għal grupp ta' mediċini għal HIV li jissejhu 'impedituri ta' protease' li jaġixxu sabiex jitnaqqas l-ammont ta' HIV f'għismek għal livell baxx hafna. Dan jingħata ma' cobicistat, li jżid l-ammont ta' darunavir fid-demm tiegħek.

It-trattament b'REZOLSTA jtejjeb is-sistema immuni tiegħek (id-difiża naturali ta' għismek) u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard li għandu x'jaqsam ma' infezzjoni b'HIV, iżda REZOLSTA mhux trattament għal infezzjoni ta' HIV.

Għalxiex jintuża?

REZOLSTA jintuża biex jitratta adulti u adolexxenti b'età minn 12-il sena u akbar li jiżnu mill-inqas 40 kilogramma u li huma infettati b'HIV (ara Kif għandek tiehu REZOLSTA).

REZOLSTA għandu jittiehed flimkien ma' mediċini oħra ta' HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek liema kombinazzjoni ta' mediċini tkun l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu REZOLSTA

Tihux REZOLSTA

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

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

M'għandekx tiehu REZOLSTA ma' kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin

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

Mediċina	Għalxiex tintuża l-mediċina
<i>Alfuzosin</i>	biex jittratta tkabbir tal-prostata
<i>Amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine ranolazine</i>	biex tittratta ċerti disturbi tal-qalb eż. taħbit tal-qalb mhux normali
<i>Carbamazepine, phenobarbital u phenytoin</i>	biex jiġu evitati puplesiji
<i>Astemizole jew terfenadine</i>	biex tittratta sintomi tal-allergija
<i>Colchicine</i> (jekk għandek problemi tal-kliewi/fwied)	biex tittratta l-gotta jew deni Mediterranju familjali
<i>Il-prodott kombinat lopinavir/ritonavir</i>	mediċini kontra l-HIV
<i>Rifampicin</i>	biex jittrattaw xi infezzjonijiet bħat-tuberkulożi
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapine jew sertindole</i>	biex tittratta kundizzjonijiet psikjatriċi
<i>Ergot alkaloids</i> bħal <i>ergotamine, dihydroergotamine, ergometrine u methylergonovine</i>	biex tittratta l-emigranja
<i>Cisapride</i>	biex tittratta xi kundizzjonijiet tal-istonku
<i>St John's Wort (Hypericum perforatum)</i>	Prodott ta' mediċina ta' hxejjex użata għad-depressjoni
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	biex tittratta infezzjoni tal-epatite Ċ
<i>Lovastatin, simvastatin u lomitapide</i>	biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol
<i>Triazolam jew midazolam orali</i> (jittiehed mill-ħalq)	biex tgħinek torqod u/jew tnaqqas l-ansjetà
<i>Sildenafil</i>	biex jiġi ttrattat disturb tal-qalb u tal-pulmun ta' pressjoni għolja fl-artjera pulmonari. Hemm użi oħra ta' sildenafil. Jekk jogħġbok ara Mediċini oħra u REZOLSTA.
<i>Avavafil</i>	biex tiġi ttrattata l-impotenza
<i>Ticagrelor</i>	biex tgħin twaqqaf l-aggregazzjoni ta' plejtlits fit-ttrattament ta' pazjenti bi storja ta' attakk tal-qalb
<i>Naloxegol</i>	biex tittratta stitikezza kkawżata mill-opiojdi
<i>Dapoxetine</i>	biex tittratta egakulazzjoni prematura
<i>Domperidone</i>	biex tittratta dardir u rimettar

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu REZOLSTA.

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

Persuni li jkunu qed jieħdu REZOLSTA jistgħu jiżviluppaw raxx fil-ġilda. B'mod mhux frekwenti r-raxx jista' jsir sever jew potenzjalment ta' theddida għall-ħajja. Jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek kull meta tiżviluppa raxx.

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

REZOLSTA 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 REZOLSTA.

Kun żgur li tiċċekkja l-punti segwenti u għarraf lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn japplika 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 sever il-mard tal-fwied li għandek qabel jiddeċiedi jekk inti tistax tiehu REZOLSTA.

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek **problemi bil-kliewi tiegħek**. It-tabib tiegħek ser jikkonsidra b'attenzjoni jekk għandek xi tiġi trattat b'REZOLSTA.
- Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek **id-dijabete**. REZOLSTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Ghid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (pereżempju għoqod tal-limfa minfuħin u deni). F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata ta' HIV u bi storja ta' infezzjonijiet mhux tas-soltu minhabba sistema immuni mdgħajfa (infezzjoni opportunistika), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel tista' sseħħ f'it wara li jinbeda trattament għal HIV. Hemm il-fehma li dawn is-sintomi jiġru minhabba titjib fir-rispons immuni tal-ġisem, li jgħin lill-ġisem jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvji.
- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek b'HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatement biex tkun tista' tingħata t-trattament meħtieġ.
- Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek **l-emofilja**. REZOLSTA jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Ghid lit-tabib tiegħek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għat-trattament ta' ċerti infezzjonijiet).
- Ghid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi **problemi muskolu-skeletriċi**. Xi pazjenti li jiehdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (it-tessuti tal-għadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-għadam). Dan jista' jkun aktar probabbli bi trattament fit-tul għal HIV, ħsara aktar severa għas-sistema immuni, piż żejjed jew l-użu ta' alkohol jew mediċini oħra li jissejhu steroidis. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-ġogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

REZOLSTA mhux qiegħed għall-użu fit-tfal iżgħar minn 12-il sena, jew li jiżnu inqas minn 40 kilogramma.

Mediċini oħra u REZOLSTA

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra.

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

REZOLSTA m'għandux jintuża ma' mediċina antivirali oħra li fiha booster jew antivirali oħra li tkun teħtieġ li tiġi mqawwija. 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' REZOLSTA jistgħu jitnaqqsu jekk tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Ghid lit-tabib tiegħek jekk tiegħu:

- *Bosentan* (għal trattament ta' mard fil-qalb)
- *Dexamethasone* (li jingħata b'injezzjoni) (corticosteroid)
- *Efavirenz, etravirine, nevirapine* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Rifapentine, rifabutine* (għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi).

L-effetti ta' mediċini oħra tista' tiġi influwenzata jekk inti tiegħu REZOLSTA u t-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demm addizzjonali. Ghid lit-tabib tiegħek jekk inti tiegħu:

- *Amlodipine, carvedilol, diltiazem, disopyramide, felodipine, flecainide, lidocaine, metoprolol, mexiletine, nicardipine, nifedipine, propafenone, timolol, verapamil* (għall-mard tal-qalb) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżiedu.

- *Apixaban, dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demmm) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu.
- *Clonazepam* (biex jevita l-aċċessjonijiet).
- Kontraċettivi ormonali b'baži ta' estrogeni jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni. REZOLSTA jista' jnaqqas l-effikaċja tagħhom. Meta użati għall-kontroll tat-twelid, metodi alternattivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali huma rrakkomandati.
- *Ethinylestradiol/drospirenone*. REZOLSTA jista' jżid ir-riskju ta' żieda fil-livelli tal-potassium minn drospirenone.
- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (biex tnaqqas il-livelli ta' kolesterol fid-demmm). Ir-riskju ta' ħsara lill-muskoli jista' jiżded. It-tabib tiegħek jevalwa liema doži ta' mediċini li jbaxxu l-kolesterol huma l-aħjar fis-sitwazzjoni speċifika tiegħek.
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (biex ittaffi l-qawwa tas-sistema immuni tiegħek) minħabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdedu.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw għat-trattament ta' allergiji, aźma, mard infjammatorju tal-musrana, kondizzjonijiet infjammatorji tal-ġilda, fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. Dawn il-mediċini ġeneralment jittieħdu mill-ħalq, jittieħdu man-nifs, jiġu injettati jew applikati fuq il-ġilda. Jekk ma jistgħux jintużaw alternattivi, l-użu tagħhom għandu jsir biss wara evalwazzjoni medika u b'monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.
- *Buprenorphine/naloxone, methadone* (mediċini biex tittratta d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (mediċina biex tittratta l-aźma).
- *Artemether/lumefantrine* (mediċina kombinata għal trattament tal-malarja).
- *Dasatinib, irinotecan, nilotinib, vinblastine, vincristine* (mediċini li jittrattaw il-kanċer).
- *Perphenazine, risperidone, thioridazine* (mediċini psikjatriċi)
- *Clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam* (mediċini li jittrattaw disturbi tal-irqad jew l-ansjetà)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (minħabba impotenza jew sabiex jiġu ttrattati disturbi fil-qalb jew fil-pulmun li tissejjaħ pressjoni għolja fl-arterji pulmonari)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (għat-trattament ta' infezzjoni tal-epatite C)
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi)

It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet tad-demmm addizzjonali u d-doži ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minħabba li kemm l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji tagħhom kif ukoll dak ta' REZOLSTA jistgħu jiġu influwenzati meta meħuda flimkien. Għid lit-tabib tiegħek jekk tieħu:

- *Dabigatran etexilate, edoxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demmm)
- *Alfentanil* (mediċina li ttaffi l-uġiġh li tingħata b'injezzjoni, qawwija li taġixxi għal perijodu qasir li tintuża fi proċeduri kirurġiċi)
- *Digoxin* (biex tittratta ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Clotrimazole, fluconazole, itraconazole, isavuconazole, posaconazole* (kontra infezzjonijiet fungali). *Voriconazole* għandu jittieħed biss wara evalwazzjoni medika.
- *Rifabutin* (kontra infezzjonijiet batterjali)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (għal impotenza jew pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni tal-pulmuni)
- *Amitriptyline, desipramine, imipramine, nortriptyline, paroxetine, sertraline, trazodone* (biex tittratta depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal trattament ta' infezzjoni bl-HIV)
- *Colchicine* (għat-trattament tal-gotta jew tad-deni Mediterranju familjali). Jekk għandek indeboliment tal-kliwi u/jew tal-fwied ara sezzjoni '**M'għandekx tikkombina REZOLSTA ma' xi wiehed mill-mediċini li ġejjin**'.
- *Bosentan* (biex tittratta pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni pulmonarja)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* meta jintuża bħala injezzjoni (mediċini biex jittrattaw problemi b'nuqqas ta' irqad u/jew ansjetà)
- *Metformin* (għat-trattament ta' dijabete ta' tip 2)

- *Fentanyl, oxycodone, tramadol (għat-trattament tal-uġiġh)*

Din **mhix** lista kompluta ta' mediċini. Staqsi lill-fornitur fil-qasam tas-saħħa dwar il-mediċini **kollha** li qed tiegħu.

Tqala u treddiġh

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk inti tqila jew qed taħseb biex tinqabad tqila. Nisa tqal m'għandhomx jiehdu REZOLSTA.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Thaddimx magni jew issuqx jekk tħossok sturdut wara li tiegħu REZOLSTA.

REZOLSTA fiħ sodium

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

3. Kif għandek tiegħu REZOLSTA

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tiegħu REZOLSTA kuljum u dejjem mal-ikel. REZOLSTA ma taġġixxix sew mingħajr ikel. Għandek tiegħu ikla jew bukkun fi żmien 30 minuta qabel ma' tiegħu REZOLSTA. It-tip ta' ikel mhux importanti.

- Ibla' l-pilloli sħiħa ma' xi haġa tax-xorb bħal ilma jew ħalib. Jekk għandek diffikultà biex tibra' REZOLSTA, għarraf lit-tabib tiegħek. Il-pillola tista' tinqasam bl-użu ta' apparat li jaqsam il-pilloli. Wara li taqsam il-pillola, id-doża sħiħa (iż-żewġ nofsijiet) għandha tittiehed mill-ewwel ma' xarba bħal ilma jew ħalib.
- Hu l-mediċini l-oħra ta' HIV li jintużaw flimkien ma' REZOLSTA kif rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Kif tneħhi l-għatu li ma jinfetaħx mit-tfal



Il-flixkun tal-plastik jiġi b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal u għandu jinfetaħ kif ġej:

- Aghfas l-għatu tal-plastik u bil-kamin 'l isfel waqt li ddawwru fid-direzzjoni favur l-arloġġ.
- Nehhi l-għatu miftuħ.

Jekk tiegħu REZOLSTA aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu REZOLSTA

Jekk tinduna **fi żmien 12-il siegħa**, inti għandek tiegħu l-pillola minnufih. Dejjem hu mal-ikel. Jekk tinduna **wara 12-il siegħa**, allura aqbez id-doża li tkun suppost ħadt u hu d-doża li jkun imiss bħas-soltu. Tihux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tirremetti wara li tiehu REZOLSTA

Jekk tirremetti **fi żmien 4 sigħat** minn meta tiehu l-mediċina, għandha tittiehed doża oħra ta' REZOLSTA mal-ikel kemm jista' jkun malajr. Jekk tirremetti **aktar minn 4 sigħat** wara li tiehu l-mediċina, ma tkunx teħtieg tiehu doża oħra ta' REZOLSTA sal-hin regolari skedat li jkun imiss.

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

Tiqafx tiehu REZOLSTA mingħajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek

Wara li tkun inbdiet it-terapija, m'għandhiex titwaqqaf mingħajr ordni mit-tabib.

Mediċini kontra l-HIV jistgħu jgēgħluk thossok aħjar. Anke meta thossok aħjar, tiqafx tiehu REZOLSTA. Kellek lit-tabib tiegħek l-ewwel.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

Effett sekondarju komuni ta' REZOLSTA hu r-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 titkellem mat-tabib tiegħek jekk tiżviluppa raxx. It-tabib tiegħek ser jagħtik parir dwar kif għandek tittratta s-sintomi tiegħek jew jekk għandux jitwaqqaf REZOLSTA.

Effetti sekondarji severi oħra, li dehru f'pazjent 1 f'10, kienu dijabete. L-infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) giet rapportata f'pazjent 1 f'100.

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

- uġigħ ta' ras
- dijarea, dardir.

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

- reazzjonijiet allergiċi bħal ħakk
- aptit imnaqqas
- ħolm abnormali
- rimettar, uġigħ jew nefħa fl-addome, indigestjoni, gass
- uġigħ fil-muskolu

- gheja
- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demem bhal xi testijiet tal-fwied jew tal-kliewi. Jispjegahomlok it-tabib tiegħek.
- dgħufija.

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

- sintomi ta' infezzjoni jew ta' disturbi awtoimmuni (sindromu infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni)
- osteonekrozi (mewt tat-tessut tal-għadam ikkaġunata minn nuqqas ta' provvista ta' demm lejn l-għadam)
- tkabbir tas-sider
- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demem bhal xi testijiet tal-frixa tiegħek, livell għoli ta' zokkor, livelli mhux normali ta' 'lipidi' (xahmijiet). Jispjegahomlok it-tabib tiegħek.
- reazzjonijiet allergiċi bhal horriqija (urtikarja), nefha severa fil-ġilda u tessuti oħra (l-aktar spiss fix-xofftejn jew fl-għajnejn)
- raxx sever bl-inafet u ġilda titqaxxar, b'mod partikolari madwar il-ħalq, l-immieher, l-għajnejn u l-ġenitali.

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

- reazzjoni li tissejjaħ DRESS [raxx sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, gheja, nefha tal-wieċ jew glandoli limfatiċi, zieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demem bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]
- kristalli ta' darunavir fil-kliewi li jikkawżaw marda tal-kliewi.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa: raxx li jista' jsir qawwi jew ta' theddida għall-hajja:

- raxx bl-inafet u taqxir tal-ġilda fuq parti kbira tal-ġisem
- raxx aħmar miksi b'hotob żgħar mimlijin bil-materja li jistgħu jinfirxu mal-ġisem, xi drabi bid-deni.

Xi effetti sekondarji huma tipiċi għall-mediċini ta' HIV li jagħmlu parti mill-familja ta' REZOLSTA. Dawn huma:

- uġiġħ muskolari, sensittività jew dgħufija. F'okkazzjonijiet rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen REZOLSTA

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

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

Tużax din il-mediċina wara 6 ġimgħat minn meta tkun ftaħt il-flixxun l-ewwel darba.

REZOLSTA m'għandux bżonn kundizzjonijiet ta' hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih REZOLSTA

- Is-sustanzi attivi huma darunavir u cobicistat. Kull pillola fiha 800 mg darunavir (bħala ethanolate) u 150 mg cobicistat.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma hypromellose, silicified microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, crospovidone u magnesium stearate. Il-kisja tar-rita fiha polyvinyl alkoħol – parzjalment idrolizzat, titanium dioxide, polyethylene glycol (macrogol), terra, iron oxide aħmar u iron oxide iswed.

-

Kif jidher REZOLSTA u l-kontenut tal-pakkett

Pillola roża, b'forma ovali, miksija b'rita, li fiha TG fuq naħa waħda u 800 fuq in-naħa l-oħra. 30 pillola fi flixxun tal-plastik.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, il-Belġju

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

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

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