

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI 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 (bħala ethanolate) u 150 mg ta' cobicistat.

Għal-lista shiha 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, għall-kura ta' pazjenti b'infazzjoni bil-virus ta' immunodefiejenza umana (HIV-1) f'adulti li għalqu 18-il sena jew aktar. Testijiet ġenotipiċi 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

##### *Pazjenti li qatt ma ħadu ART*

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

##### *Pazjenti esperjenzati bil-kura 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' reżistenza b'darunavir (DRV-RAMs)\* u li għandhom  $< 100,000$  kopja/mL ta' HIV-1 RNA u b'għadd ta' ċelluli CD4+ ta'  $\geq 100$  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' kura antiretrovirali iehor. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal tagħrif dwar dożaġġ.

##### *Parir dwar doži li jinqabzu*

F'każ li tinqabez doża ta' REZOLSTA fi żmien 12-il siegħa mill-hin 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-hin li s-soltu tittiehed, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

## 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 hafif (Child-Pugh Klassi A) jew moderat (Child-Pugh Klassi B), madankollu, REZOLSTA għandu jintuża b'attenzjoni f'dawn il-pazjenti.

L-ebda dejta ma hija disponibbli dwar l-użu ta' darunavir jew cobicistat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. Indeboliment epatiku sever jista' jwassal għal esponiment oghla għal darunavir u/jew cobicistat u jwassal biex il-profil ta' sigurtà jkompli jhżien. 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-tnehhija ta' kreatinina stmata minhabba l-impediment ta' tnixxija ta' kreatinina. REZOLSTA m'għandux jiġi mibdi f'pazjenti bi tnehhija ta' kreatinina inqas minn 70 mL/min, jekk xi prodott mediċinali li jinghata fl-istess waqt (eż. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil (bhala fumarate, phosphate jew succinate), jew adefovir dipivoxil) jehtieg aġġustament tad-doża minhabba t-tnehhija ta' kreatinina (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Abbażi ta' eliminazzjoni mill-kliwi limitata hafna ta' cobicistat u darunavir, l-ebda prekawzjonijiet speċjali jew aġġustamenti fid-doża ta' REZOLSTA mhuma mehtieġa 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 pedjatriċi bejn l-etajiet ta' 3 snin u 17-il sena ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3). M'hemmx l-ebda *data* disponibbli. REZOLSTA m'għandux jintuża f'pazjenti li għandhom m'għalqox 3 snin minhabba 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 johorġu tqal waqt it-terapija b'REZOLSTA għandhom jinqalbu għal skeda alternattiva, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6. Darunavir/ritonavir jista' jitqies bhala alternattiva.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

### Użu orali

Sabiex jiġi żgurati li tinghata d-doża kollha kemm ta' darunavir kif ukoll ta' cobicistat, il-pillola għandha tinbela' shiħa.

Il-pazjenti għandhom jinghataw 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-ġhoti flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin minhabba l-potenzjal ta' nuqqas ta' effett terapewtiku (ara sezzjoni 4.5):

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

L-ġhoti flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin huwa kontraindikata 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-halq (għal kawtela fuq midazolam li jingħata b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5)
- sildenafil-metax jintuża għat-trattament ta' pressjoni għolja fl-arterja pulmonari, avanafil
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (ara sezzjoni 4.5)
- dabigatran, ticagrelor.

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

Filwaqt li nġhatat prova li soppressjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

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

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

#### Pazjenti esperjenzati bil-kura t'ART

REZOLSTA m'għandux jintuża f'pazjenti esperjenzati bil-kura 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' kura ottimizati fl-isfond (optimized background regimens, OBRs) li mhumiex  $\geq 2$  NRTIs ma ġewx studjati f'din il-popolazzjoni. Hija disponibbli dejta limitata f'pazjenti bi grupp ta' HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B (ara sezzjoni 5.1)

#### 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 żieda 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 jōhorgu 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 tezisti 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 oħra (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 jogħlew, kienu rrappurtati f'0.4% tal-pazjenti. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) u s-Sindrome ta' Stevens-Johnson kienu rrappurtati 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 immedjatament jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet qawwija fil-ġilda. Dawn jistgħu jinkludu iżda mhumiex ristretti għal raxx qawwi jew raxx akkumpanjat minn deni, thossok ma tiffaħx b'mod ġenerali, gheja, uġiġh fil-muskoli jew fil-ġogi, infafet, selhiet fil-halq, kongunktivite, epatite u/jew eosinofilja.

Ir-raxx seħh b'mod aktar komuni f'pazjenti esperjenzati bil-kura u li jkunu qed jirċievu skeda ta' kura 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 moijeta ta' sulphonamide. REZOLSTA għandu jintuza 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 mħallta b'darunavir/ritonavir. Pazjenti li diġà kellhom anormalità tal-fwied qabel, li jinkludu dawk b'epatite B jew Ċ kronika attiva, għandhom riskju akbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied li jinkludu reazzjonijiet epatiċi avversi qawwija u li jistgħu jkunu fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott, għal dawn il-prodotti mediċinali.

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

Jekk ikun hemm evidenza ta' anormalitajiet tal-fwied li ma kinux hemm qabel jew li jmur għall-agħar (li tinkludi livelli ta' enzimi tal-fwied li jogħlew b'mod klinikament sinifikanti u/jew sintomi bħal gheja, anoressija, tqalligh, suffeġra, awrina skura, sensitività fil-fwied, epatomegalija) f'pazjenti li qed jużaw REZOLSTA, it-twaqqif tal-kura 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 zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwahaħhal 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 tagħrif 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 (bhala fumarate, phosphate jew succinate) jew adefovir dipivoxil) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

M'hemm bżonn tal-ebda prekawzzjonijiet speċjali jew aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali. Minhabba li darunavir u cobicistat jehlu 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 tagħrif sabiex jiġi stabbilit jekk l-għoti fl-istess waqt ta' tenofovir disoproxil u cobicistat hux assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi tal-kliwi meta mqabbel ma' programmi ta' kura li jinkludu tenofovir disoproxil mingħajr cobicistat.

### *Pazjenti emofiljaċi*

Kien hemm rapporti ta' zieda 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 whud mill-pazjenti żdiedet l-għotja tal-fattur VIII. F'aktar minn nofs il-każi rrapportati, trattament b'HIV PIs tkompla jew reġa' ġie mogħti jekk it-trattament kien twaqqaf. Kienet sugġerita relazzjoni kawżali, għalkemm il-mod ta' kif jahdem għadu ma ġiex spjegat. Il-pazjenti morda bl-emofilja għandhom, għalhekk, ikunu jafu bil-possibbiltà ta' zieda fil-fsada.

## Parametri tal-piż u metaboliki

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

## Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li ġeġja minn hafna fatturi (inkluz l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tat-toqol tal-ġisem oġħla), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati b'mod partikolari f'pazjenti bil-marda ta' HIV avanzata 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'ghadd ta' mediċini (CART), tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jurux sintomi jew patoġeni opportunistiċi 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 gimghat jew xhur minn meta jibda CART. Eżempji rilevanti huma ċ-ċitomegalovirus retinite, infezzjonijiet mikobatterici 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 jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-kazijiet jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

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

REZOLSTA m'għandux jintuża flimkien ma' antiretrovirali ieħor li tkun tehtieg 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' kura 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 ġimagħtejn ta' trattament b'REZOLSTA, partikolarment jekk xi dozi ta' prodotti mediċinali amministrati ġew ittirati jew aġġustati waqt l-użu ta' ritonavir bħala sustanza farmakoloġika li tharrex l-effett.

### Popolazzjoni pedjatrika

REZOLSTA mhux rrakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi (3 snin sa 17-il sena). REZOLSTA m'għandux jintuża f'pazjenti pedjatriċi li għandhom m'għalqux it-3 snin (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

## **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 jseħhu 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 mekkaniżmu ta' CYP3A, u impeditur ta' CYP2D6 dgħajjed. Cobicistat jimpedixxi t-trasportaturi ta' p-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3. L-għoti flimkien ta' cobicistat ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' dawn it-trasportaturi jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oġhla fil-plażma tal-prodotti mediċinali koamministrati. 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 tista' tirrizulta f'esoniment sistemiku oghla għal prodotti mediċinali bħal dawn, li jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi.

Għalhekk, REZOLSTA m'għandux jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali li jiddependu hafna minn CYP3A għat-tnehhija u li għalihom zieda fl-esoniment sistemiku huwa assoċjat ma' każijiet serji u/jew li huwa ta' periklu għall-ħajja (indiċi terapewtiku dejjaq) (ara sezzjoni 4.3).

#### Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esoniment ta' darunavir/cobicistat

Darunavir u cobicistat huma metabolizzati permezz ta' CYP3A. Prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' CYP3A jkunu mistennija li jżidu t-tnehhija ta' darunavir u cobicistat bir-riżultat ta' konċentrazzjonijiet imnaqqa 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-tnehhija ta' darunavir u cobicistat u jista' jwassal għal konċentrazzjonijiet oghla 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' kura li jkun fihom 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 jehtiegu tharrix tal-effett farmakoloġiku peress li rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ 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' darunavir ma' mediċina konkomitanti. Fit-tabella t'hawn isfel huwa speċifikat meta r-rakkomandazzjonijiet ta' REZOLSTA jvarjaw minn daww għal darunavir imqawwi b'doża baxxa ta' ritonavir. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal PREZISTA għal aktar tagħrif.

Il-lista t'hawn taħt ta' eżempji ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra mhijiex komprensiva u għalhekk it-tikketta ta' kull mediċina li tittiehed flimkien ma' 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 tagħhom flimkien.

<b>INTERAZZJONIJIET U RAKKOMANDAZZJONIJIET TAD-DOŻA MA' PRODOTTI MEDIĊINALI OĦRAJN</b>		
<b>Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Interazzjoni</b>	<b>Rakkomandazzjonijiet li għandhom x'jaqsmu mal-għoti ta' mediċini flimkien</b>
<b>ANTIRETROVIRALI HIV</b>		
<b><i>Impedituri ta' integrase strand transfer</i></b>		
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.
<b>Impedituri ta' nucleo(s)tide reverse transcriptase (NRTIs)</b>		
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, didanosine għandu jingħata fuq stonku vojta, siegħa qabel jew sagħtejn wara REZOLSTA (li għandu jingħata mal-ikel).
Tenofovir disoproxil*  *I-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 nefrotossici.
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-metaboliżmu 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.
<b>Impedituri HIV ta' non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs)</b>		
Efavirenz	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi efavirenz hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-għoti 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	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi etravirine hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-għoti 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 rilpivirinr jista' jsir minghajr aġġustamenti fid-doża, peress li ż-żieda mistennija f'konċentrazzjonijiet ta' rilpivirine mhix kkonsiderata klinikament rilevanti.
<b>ANTAGONISTI TA' CCR5</b>		
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.
<b>ANTAGONIST TAL-ADRENORICETTUR <math>\alpha 1</math></b>		
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).
<b>ANESTETIĊI</b>		
Alfentanil	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' alfentanil fil-plażma	L-użu konkomitanti b'REZOLSTA jista' jeħtieġ li jnaqqas id-doża ta' alfentanil u jeħtieġ monitoraġġ tar-riskju għal depressjoni respiratorja fit-tul jew mdewwma.
<b>ANTAĊIDI</b>		
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.
<b>ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI</b>		
Disopyramide Flecainide Lidocaine (sistemiku) Mexiletine Propafenone  Amiodarone Bepiridil Dronedarone Ivabradine Quinidine Ranolazine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli dawn il-konċentrazzjonijiet antiarritmiċi fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A u/jew CYP2D6)	Kawtela hija meħtieġa u monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika, jekk disponibbli, hi rakkomandata għal dawn l-antiarritmiċi meta jinghataw ma' REZOLSTA.  L-ghoti flimkien ta' amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinideine, jew ranolazone u REZOLSTA huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Digoxin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma. (Impediment ta' P-glycoprotein)	Huwa rakkomandat li fil-bidu tal-kura 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 smat l-istat kliniku globali tal-pazjent.
<b>ANTIBIJOTIKU</b>		
Clarithromycin	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi clarithromycin hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (impediment ta' CYP3A) Konċentrazzjonijiet ta' clarithromycin jistgħu jiżiedu bl-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA (impediment ta' CYP3A)	Għandu jkun hemm attenzjoni meta clarithromycin jingħata ma' REZOLSTA.  Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal clarithromycin għandu jiġi kkonsultat għad-doži rakkomandati.
<b>ANTIKOAGULANTI/IMPEDITUR TA' AGGREGAZZJONI TAL-PLAJTLITS</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' dawn l-antikoagulanti jista' jżid l-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant, li jista' jwassal għal zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm. (impediment ta' CYP3A u/jew P-glikoproteina).	L-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA u dawn l-antikoagulanti mhux rakkomandat.
Dabigatran Ticagrelor	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi l-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' dabigatran jew ticagrelor jista' jżid l-konċentrazzjonijiet tal-antikoagulant (impediment ta' CYP3A u/jew P-glikoproteina).	L-għoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' dabigatran jew ticagrelor hu kontraindikata.  L-użu ta' antiplatelets oħrajn mhux affettwati bl-impediment jew induzzjoni ta' CYP (eż. praugrel) huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).
Warfarin	Abbaži 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.
<b>ANTIKONVULŻIVI</b>		
Clonazepam	Abbaži 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.
<b>ANTIDEPRESSANTI</b>		
Supplimenti ta' hxejjex St John's wort	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi St John's wort hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' darunavir/jew cobicistat fil-plażma. (induzzjoni ta' CYP3A)	L-għoti fl-istess waqt ta' St John's wort u REZOLSTA huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

Paroxetine Sertraline	Abbaži 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 (mekkaniżmu 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	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-antidepressanti fil-plażma. (impediment ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	
<b>ANTIDIJABETIĊI</b>		
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.
<b>MEDIĊINI KONTRA R-RIMETTAR</b>		
Domperidone	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' domperidone flimkien ma' REZOLSTA huwa kontraindikata.
<b>ANTIFUNGALI</b>		
Clotrimazole Fluconazole Itraconazole Isavuconazole Posaconazole  Voriconazole	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 jiżiedu bl-antifungali. (impediment ta' CYP3A u/jew impediment ta' P-gp)  Il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole jistgħu jiżiedu jew jonqsu meta jingħataw flimkien ma' REZOLSTA.	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 m'għandux jingħata ma' REZOLSTA sakemm stima tal-proporzjon tal-benefiċċju mqabbel mar-riskju ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole.
<b>MEDIĊINI KONTRA L-GOTTA</b>		
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 tal-kura ta' colchicine f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew tal-fwied jekk tkun meħtieġa kura bi REZOLSTA. Il-kombinazzjoni ta' colchicine u REZOLSTA hi kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).
<b>MEDIĊINI KONTRA L-MALARJA</b>		
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, minhabba ż-zieda fl-esponiment għal lumefantrine, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela.

<b>ANTIMIKOBATTERIĊI</b>		
Rifampicin	Abbażi 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).
Rifabutin Rifapentine	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi dawn l-antimikobatteriċi huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma. (Induzzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti fl-istess waqt ta' REZOLSTA ma' rifabutin u rifapentine mhux rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni hi mehtieġa, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hi 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa f'jiem stabbiliti (perezempju It-Tnejn – L-Erbgħa –Il-Ġimgħa). Monitoraġġ akbar għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtropaenja u uveite hija mehtieġa minħabba ż-żieda mistennija fl-esponiment ta' rifabutin. Tnaqqis akbar fid-dożaġġ ta' rifabutin ma ġiex studjat. Għandu dejjem jitqies li d-dożaġġ ta' 150 mg darbtejn fil-ġimgħa jista' ma jipprovdix l-aħjar esponiment għal rifabutin, li jista' jwassal għal reżistenza għal rifampicin u falliment fit-trattament. Konsiderazzjoni għandha wkoll tingħata għal gwida ufficjali fuq it-trattament xieraq ta' tuberkolosi f'pazjenti infettati b'HIV.  Din ir-rakkomandazzjoni hi differenti minn ritonavir imqawwi minn darunavir. Ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal aktar dettalji.
<b>ANTINEOPLASTIĊI</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA huwa mistenni li jgħolli dawn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-mediċini li jaġixxu kontra l-kanċer. (Impediment ta' CYP3A)	Il-konċentrazzjonijiet 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.
Everolimus Irinotecan		L-użu fl-istess waqt ta' everolimus jew irinotecan u REZOLSTA mhux rakkomandat.

<b>ANTIPSIKOTIĊI/NEWROLETTIĊI</b>		
Perphenazine Risperidone Thioridazine  Lurasidone Pimozide Sertindole Quetiapine	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, REZOLSTA mistenni li jgħolli dawn il-konċentrazzjonijiet ta' dawn in-newrolettiċi fil-plażma (impediment ta' CYP3A, CYP2D6 u/jew P-gp )	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta REZOLSTA jiġi amministrat fl-istess waqt ma' perphenazine, risperidone jew thioridazine. Għal dawn in-newrolettiċi kkonsidra li tnaqqas id-doża tan-newrolettiku meta REZOLSTA jiġi amministrat fl-istess waqt.  Il-kombinazzjoni ta' lurasidone, pimozide, quetiapine jew sertindole u REZOLSTA hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<b>Imblokkaturi tar-riċetturi β</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Abbażi 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.
<b>IMBLOKKATURI TAL-KANALI TAL-KALĊJU</b>		
Amlodipine Diltiazem Felodipine Nicardipine Nifedipine Verapamil	Abbażi 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.
<b>KORTIKOSTEROJDI</b>		
Kortikosteroidi primarjament immetabolizzati minn CYP3A (inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	L-interazzjoni ma' gietx studjata ma' kwalunkwe wieheċ mill-komponenti ta' REZOLSTA.  Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma jistgħu jiżiedu meta jingħataw flimkien ma' REZOLSTA, li jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' kortisol fis-serum.	L-użu ta' REZOLSTA flimkien ma' kortikosteroidi li huma metabolizzati permezz ta' CYP3A (eż. fluticasone propionate jew kortikosteroidi oħra li jingħibdu man-nifs) jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrom ta' Cushing u soppressjoni tal-glandoli adrenali.  L-għoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex irrakkomandat ħlief 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 għal użu mill-immieher jew biex jingħibdu man-nifs, 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 jinghata flimkien ma' REZOLSTA.
<b>ANTAGONISTI TAR-RICETTURI TA' ENDOTELIN</b>		
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 jinghata flimkien ma' bosentan.
<b>ANTIVIRALI LI JAHD MU DIRETTAMENT FUQ VIRUS EPATITE C (HCV)</b>		
<b>Impedituri tal-protease NS3-4A</b>		
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 kontraindikata (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 rakkomandat li tagħti REZOLSTA flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir.
Simeprevir	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' simeprevir fil-plażma. Simeprevir jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' darunavir u/jew cobicistat fil-plażma.	L-ghoti kongunt ta' REZOLSTA flimkien ma' simeprevir mhux irrakkomandat
<b>IMPEDITURI TA' HMG CO-A REDUCTASE</b>		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin  Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin (10 mg darba kuljum): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatin C <sub>min</sub> ND  Rosuvastatin (10 mg darba kuljum): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatin C <sub>min</sub> ND  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 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 tittajretja 'l fuq għall-effett kliniku mixtieq waqt li jibqa' jkun hemm monitoraġġ għas-sigurtà.  L-użu konkomitanti ta' REZOLSTA ma' lovastatin u simvastatin huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<b>SUSTANZI OHRA LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI</b>		
Lomitapide	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA huwa mistenni li jżid l-esponiment għal lomitapide meta jinghata flimkien miegħu. (inibizzjoni ta' CYP3A)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)
<b>ANTAGONISTI TAR-RICETTURI H<sub>2</sub></b>		
Cimetidine Famotidine Nizatidine Ranitidine	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-ebda interazzjoni mekkanistika mhi mistennija	REZOLSTA jista' jinghata flimkien ma' antagonisti tar-ricetturi H <sub>2</sub> mingħajr aġġustamenti fid-doża.

<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Ciclosporine Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosoppressanti fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	Ghandha ssir sorveljanza terapewtika tal-medicina għas-sustanza immunosoppressiva meta jkun hemm l-għoti tagħhom flimkien.  L-għoti kongunt ta' everolimus u REZOLSTA mhux rakkomandat.
<b>AGONISTI TAR-RIĊETTURI BETA LI JINGIBDU MAN-NIFS</b>		
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, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus
<b>ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI/KURA TA' DIPENDENZA FUQ L-OPJOJDI</b>		
Buprenorphine/naloxone	Abbaži ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' norbuprenorphine u/jew norbuprenorphine fil-plażma.	Aġġustament fid-doża ta' burprenorphine 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' analġeziċi fil-plażma. (Impediment ta' CYP2D6 u/jew CYP3A)	Monitoraġġ kliniku hu rakkomandat meta REZOLSTA jingħata flimkien ma' analġeziċi.
<b>KONTRAĊETTIVI BBAŻATI FUQ L-ESTROĠENU</b>		
Drospirenone (3 mg darba kuljum)  Ethinylestradiol (0.02 mg darba kuljum)  Norethindrone	drospirenone AUC ↑ 58% drospirenone C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirenone C <sub>min</sub> ND  ethinylestradiol AUC ↓ 30% ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% ethinylestradiol C <sub>min</sub> 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-estroġeni bħala 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.
<b>ANTAGONIST TAL-OPIOJDI</b>		



Naloxegol	Ma ġiex studjat.	L-ġhoti ta' REZOLSTA intensifikat flimkien ma' naloxegol huwa kontraindikata.
<b>IMPEDITURI TA' PHOSPHODIESTERASE, TAT-TIP 5 (PDE-5)</b>		
Għall-kura ta' impotenza Sildenafil Tadalafil Vardenafil  Avanafil	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli dawn il-koncentrazzjonijiet ta' dawn l-impedituri ta' PDE-5 fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	L-użu konkomitanti ta' impedituri PDE-5 għall-kura ta' impotenza ma' REZOLSTA għandu jsir b'kawtela. Jekk ikun indikat l-użu konkomitanti ta' REZOLSTA ma' sildenafil, vardenafil, jew tadalafil hija rrakommandata doża waħda ta' sildenafil li ma' taqbiżx 25 mg f'48 siegħa, doża waħda ta' vardenafil li ma' taqbiżx 2.5 mg f'72 siegħa jew doża waħda ta' tadalafil li ma' taqbiżx 10 mg f'72 siegħa. Il-kombinazzjoni ta' avanafil u REZOLSTA hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)
Għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari Sildenafil Tadalafil	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi REZOLSTA hu mistenni li jgħolli dawn il-koncentrazzjonijiet ta' dawn l-impedituri ta' PDE-5 fil-plażma. (Impediment ta' CYP3A)	Għadha ma' ġietx stabbilita doża sikura u effettiva ta' sildenafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari mogħti flimkien ma' REZOLSTA. Hemm zieda 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-ġhoti ta' REZOLSTA u sildenafil meta dan jintuża għal pressjoni għolja fl-arterji pulmonari huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).  L-ġhoti ta' tadalafil għall-kura ta' pressjoni għolja fl-arterji pulmonari flimkien ma' REZOLSTA u doża baxxa ta' ritonavir mhuwix irrakkomandat
<b>IMPEDITURI TAL-POMPA TAL-PROTON</b>		
Dexlansoprazole Esomeprazole Lansoprazole Omeprazole Pantoprazole Rabeprazole	Abbażi ta' konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-ebda interazzjoni mekkanistika mhi mistennija	REZOLSTA jista' jingħata flimkien ma' impedituri tal-pompa tal-proton mingħajr aġġustamenti fid-doża.
<b>SEDATTIVI/IPNOTIĊI</b>		

<p>Buspirone Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem</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><b>TRATTAMENT GĦAL EĠAKULAZZJONI PREMATURA</b></p>		
<p>Dapoxetine</p>	<p>Ma ġiex studjat.</p>	<p>L-għoti ta' REZOLSTA flimkien ma' dapoxetine huwa kontraindikata.</p>
<p><b>MEDIĊINI UROLOĠIĊI</b></p>		
<p>Fesoterodine Solifenacin</p>	<p>Ma ġewx studjati.</p>	<p>Uża b'attenzjoni. Immonitorja għal reazzjonijiet avversi ta' fesoterodine jew solifenacin, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fesoterodine jew solifenacin.</p>

#### 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 hżiena 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' zieda fir-riskju ta' falliment viroloġiku u zieda fir-riskju ta' trasmissjoni tal-infezzjoni tal-HIV lit-tarbija. Għalhekk, terapija b'REZOLSTA m'għandhiex tinbeda waqt it-tqala, u nisa li johorġu 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-halib uman. Studji fil-firien urew li darunavir jgħaddi fil-halib u fl-livelli għolja (1,000 mg/kg/jum) wassal għal tossiċità. Studji fl-annimali wrew li cobicistat jiġi eliminat fil-halib. Kemm minhabba l-potenzjal ta' trasmissjoni ta'

HIV kif ukoll il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qed jitreddghu, l-ommijiet għandhom jiġu mwissija biex ma jreddghux fl-ebda ċikustanza jekk ikunu qed jirċievu REZOLSTA.

### 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-animali (ara sezzjoni 5.3). Abbażi ta' studji fuq l-animali, 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 jinghata 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-tqeghid 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 fl-istudju tal-Fazi 3 GS-US-216-130 kienu dijarea (28%), dardir (23%), u raxx (16%). Reazzjonijiet avversi serji kienu dijabete mellitus, sensitività eċċessiva (minhabba l-mediċina), sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni u remettar. Dawn ir-reazzjonijiet avversi serji kollha seħhew f'individwu wiehed (0.3%) hlief għal raxx li seħh f'2 (0.6%) individwi.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati l-aktar frekwenti matul il-programm ta' żvilupp kliniku ta' darunavir/ritonavir u bhala 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 kura qabel kien jixbah lil dak li jidher b'darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum f'individwi esperjentati bil-kura minbarra d-dardir li kien osservat aktar frekwenti f'individwi li qatt ma kienu ħadu kura qabel. Dan kien motivat minn dardir ta' intensità hafifa.

#### 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 mniżżla skont is-serjeta tagħhom bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti kif ġej: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ) u mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli).

Reazzjonijiet avversi b' darunavir/cobicistat f' pazjenti adulti

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi ta' MedDRA</b> <b>Kategorija ta' Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni Avversa</b>
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Komuni Mhux komuni	sensittività eċċessiva (minhabba l-medicina) sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni	anoreksja, diajebete mellitus, iperkolesteremja, ipertrigliceridemija, iperlipidemija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni	ħolm abnormali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni ħafna	uġiħ ta' ras
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	
Komuni ħafna	dijarea, dardir
Komuni	remettar, uġiħ addominali, distenzjoni abdominali, dispepsja, gass, żieda fl-enzimi tal-frixa
Mhux komuni	pankreatite akuta
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni	żieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied
Mhux komuni	epatite*, epatite citolitika*
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>	
Komuni ħafna	raxx (li jinkludi raxx makulari, makulopapulari, papulari, eritematosi, pruritiku, raxx ġeneralizzat, u dermatite allergika)
Komuni	angjoedema, ħakk, urtikarja
Rari	reazzjoni tal-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici*, sindrome ta' Stevens-Johnson*
Mhux magħruf	nekrolisi epidermali tossika*, pustulosi eksantematuża akuta mifruxa*
<i>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Komuni	mijalgja
Mhux komuni	osteonekrozi*
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
Mhux komuni	ginekomastija*
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni	għeja
Mhux komuni	astenja
<i>Investigazzjonijiet</i>	
Komuni	kreatinina fid-demmm oghla

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

## Deskrizzjoni ta' għazla ta' reazzjonijiet avversi

### *Raxx*

Fi provi kliniċi b'darunavir/ritonavir u darunavir/cobicistat, ir-raxx kien prinċipalment hafif sa moderat, li hafna drabi seħħ fl-ewwel erba' ġimgħat tal-kura u fieq meta tkomplew jittiehdu aktar dożi (ara sezzjoni 4.4). Fi prova unika fi grupp wiehed li stharrġet darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum u antiretrovirali oħrajn 2.2% ta' pazjenti waqfu t-trattament minhabba raxx.

### *Parametri metabolici*

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

### *Anormalitajiet muskuloskeletalriċi*

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

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

### *Sindrome infjammatorju ta' rikostituzzjoni immuni*

Fil-pazjenti infettati b'HIV u b'immunodeficienza severa fil-bidu tat-trattament b'terapija kombinata mediċini 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) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn il-każijiet jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

### *Emorraġija f'pazjenti emofilici*

Kien hemm rapporti ta' zieda fl-emorraġiji 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 ġeneralment ma jaqbiżx 0.4 mg/dL.

L-effett ta' cobicistat fuq il-kreatinina fis-serum ġie 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 bazi kienet osservata fi żmien 7 jjiem 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-mediċina sonda iohexol.

Fil-prova ta' Fazi III fi grupp wiehed (GS-US-216-130), tnaqqis f' $eGFR_{CG}$  ġie nnotat f'ġimgħa 2, li baqa' stabbli sa tul ġimgħa 48. Il-bidla f' $eGFR_{CG}$  medju mil-linja bazi kienet ta'  $-9.6$  mL/min f'ġimgħa 2, u  $-9.6$  mL/min f'ġimgħa 48.

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

## Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' REZOLSTA f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 3 snin sa 17-il sena ma ġietx stabbilita (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

## 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 hađu kura 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 l-kura minn dawġ li ma kellhomx epatite virali kronika (ara sezzjoni 4.4).

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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 wahedha u sa 1,600 mg fl-ghamla 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 haġna 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 makrofagi/monociti umani b'medjan ta' valuri  $EC_{50}$  minn 1.2 sa 8.5 nM (0.7 sa 5.0 ng/mL). Darunavir juri attività antivirali *in vitro* kontra sezzjoni 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<sub>50</sub> huma hafna 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-hruġ ta' dawn il-mutazzjonijiet ta' protease.

Il-profil ta' reżistenza ta' REZOLSTA hu mmexxi minn darunavir. Cobicistat ma jagħzilx mutazzjonijiet ta' reżistenza ta' HIV, minhabba n-nuqqas ta' attività antivirali tiegħu. Il-profil ta' reżistenza ta' REZOLSTA hu sostnut minn żewġ provi ta' Fazi III li saru b' darunavir/ritonavir f'pazjenti li ma kinux kurati qabel (ARTEMIS) u pazjenti b'esperjenza ta' kura qabel (ODIN) u l-analiżi ta' tagħrif minn 48 ġimgħa minn prova GS-US-216-130 f'pazjenti li ma kinux kkurati qabel u b'esperjenza fil-kura.

Rati baxxi ta' virus ta' HIV li kien qed jiżviluppa reżistenza kienu osservati f'pazjenti li kellhomx kura b'ART qabel f'pazjenti li kienu kkurati 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' ħadux darunavir RAMs li rċevew 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 aħħarin ta' GS-US-216-130, ARTEMIS u ODIN.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Pazjenti li ma ħadux kura qabel b'darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N = 295	Pazjenti esperjenzati fil-kura ta' darunavir/cobicistat 800/150 mg darba kuljum N = 18	Pazjenti li ma ħadux kura qabel b'darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum N = 343	Pazjenti esperjenzati fil-kura ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum N = 294	Pazjenti esperjenzati fil-kura ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum N = 296
Għadd ta' individwi b'falliment viroloġiku u tagħrif ġenotipiku li żviluppaw mutazzjonijiet <sup>c</sup> fil-punt aħħari, n/N					
Mutazzjonijiet primarji (maġġuri)	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Mutazzjonijiet PI RAMs PI	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Għadd ta' individwi b'falliment viroloġiku u tagħrif fenotipiku li juri telf fis-suxxettibilità għal PIs fil-punt aħħari meta mqabbel mal-linja bażi <sup>d</sup> , 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

- <sup>a</sup> Fallimenti viroloġiċi magħżula għal testijiet ta' rezistenza kienu mfissra bhala: qatt mrażżna: tnaqqis ta' HIV-1 RNA <1 log<sub>10</sub> mil-linja bażi u ≥50 kopja/mL fil-ġimgha 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 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA zieda kkonfermata mill-inqas livell; diskontinwazzjoni b'HIV-1 RNA ≥400 kopja/ml fl-ahhar vizita
- <sup>b</sup> Fallimenti viroloġiċi bażati fuq algoritmu ċensurat ta' TLOVR mhux VF (HIV-1 RNA >50 kopja/mL)
- <sup>c</sup> Listi IAS-USA
- <sup>d</sup> F'GS-US-216-130 fenotip fil-linja bażi ma kienx 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 tagħrif fuq ARTEMIS u ODIN

### Riżultati kliniċi

L-effett antiretrovirali ta' REZOLSTA hu dovut għall-komponent darunavir. L-attività ta' cobicistat bhala sustanza li tqanqal b'mod farmakokinetiku lil darunavir għet muriġa 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 bhala komponent ta' REZOLSTA huwa bijoekwivalenti għal darunavir 800 mg darba kuljum flimkien ma' cobicistat 150 mg darba kuljum li jittiehdu bhala prodott mediċinali wiehed (ara sezzjoni 5.2).

L-evidenza ta' effikaċja ta' REZOLSTA darba kuljum hi bażata fuq l-analizi ta' tagħrif minn 48 ġimgha mill-prova GS-US-216-130 f'pazjenti li ma kinux kkurati qabel b'ART u pazjenti b'esperjenza ta' ART u żewġ provi ta' Fazi III, ARTEMIS u ODIN li saru b'darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg q.d f'pazjenti li ma ġewx ikkurati 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 ħadux kura b'ART qabel u pazjenti b'esperjenza ta' ART*

GS-US-216-130 hija prova ta' Fazi III, fi grupp uniku u bit-tikketta tingħaraf, 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' kura fl-isfond ottimizata (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 ≥ 1,000 kopja/mL fil-plażma. It-tabella t'hawn taht turi t-tagħrif dwar l-effikaċja tal-analizi ta' 48 ġimgha mil-prova GS-US-216-130:

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

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

<sup>b</sup> Imputazzjoni tal-ahhar Osservazzjoni Miġjuba 'l Quddiem (Last Observation Carried Forward)



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 kura b'ART qabel.*

L-evidenza ta' effikaċja ta' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum hija bbażata fuq l-analizi ta' dejta 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 kura b'ART qabel fejn darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum. tqabbel ma' lopinavir/ritonavir 800/200 mg kuljum (mogħti fi skeda ta' darbtejn kuljum jew darba kuljum). Iż-żewġ 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-dejta ta' effikaċja tal-analizi ta' 48 ġimgha u ta' 96 ġimgha mill-prova ARTEMIS:

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

<sup>a</sup> Dejta bbażata fuq l-analizi fil-ġimgha 48

<sup>b</sup> Dejta bbażata fuq l-analizi fil-ġimgha 96

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

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

<sup>e</sup> Min ma kompliex hija imputazzjoni ta' falliment: pazjenti li waqfu qabel mill-kura huma attribwiti b'bidla ugwali għal 0

In-nuqqas ta' inferjorità fir-rispons virologiku għall-kura b' darunavir/ritonavir, iddefinit bhala 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 Tikkura (ITT) kif ukoll għal dawg li kienu kkurati Skont Protokoll (OP) fl-analizi ta' 48 ġimgha. Dawn ir-riżultati kienu kkonfermati fl-analizi tad-dejta fis-96 ġimgha ta' kura fil-prova ARTEMIS. Dawn ir-riżultati kienu sostnuti għal 192 ġimgha ta' kura fil-prova ARTEMIS.

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

**ODIN** hija prova, każwali, bit-tikketta tingħaraf tal-Fażi 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 rezistenza 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 ġimgha ta' kura (ara t-tabella t'hawn taħt). Iż-żewġ friegħi użaw l-isfond bl-aħjar użu tat-tehid tal-kura (OBR) ta'  $\geq 2$  NRTIs.

ODIN			
Ġimgha 48			
Eżiti	darunavir.ritonavir 800/100 mg darba kuljum + OBR N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum + OBR N = 296	Differenza fil-kura (95% CI tad- differenza)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL <sup>a</sup>	72.1% (212)	70.9% (210)	1.2% (-6.1; 8.5) <sup>b</sup>
B'HIV-1 RNA (kopja/mL)			
< 100,000	77.6% (198/255)	73.2% (194/265)	4.4% (-3.0; 11.9)
$\geq 100,000$	35.9% (14/39)	51.6% (16/31)	-15.7% (-39.2; 7.7)
fil-linja bażi			
B'ghadd ta' ċelluli ta' CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /L)			
$\geq 100$	75.1% (184/245)	72.5% (187/258)	2.6% (-5.1; 10.3)
< 100	57.1% (28/49)	60.5% (23/38)	-3.4% (-24.5; 17.8)
fil-linja bażi			
Bi grupp ta' HIV-1 ġej mill-istess antenat			
Tip B	70.4% (126/179)	64.3% (128/199)	6.1% (-3.4; 15.6)
Tip AE	90.5% (38/42)	91.2% (31/34)	-0.7% (-14.0; 12.6)
Tip C	72.7% (32/44)	78.8% (26/33)	-6.1% (-2.6; 13.7)
Oħrajn <sup>c</sup>	55.2% (16/29)	83.3% (25/30)	-28.2% (-51.0; -5.3)
medja ta' tibdil fl-ghadd taċ-ċelluli CD4+ mil- linja bażi (x 10 <sup>6</sup> /L) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

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

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

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

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

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

Fil-ġimgha 48, rispons viroloġiku ddefinit bhala 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' rezistenza għal darunavir (DRV-RAMs) jew HIV-1 RNA  $\geq 100,000$  kopja/mL jew ghadd ta' ċelluli CD4+ < 100 ċelluli x 10<sup>6</sup>/L (ara sezzjoni 4.2 u 4.4). Hija disponibbli dejta limitata f'pazjenti bi grupp ta' virusis HIV-1 ġejjin mill-istess antenat li mhumiex B.

### Popolazzjoni pedjatrika

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

## 5.2 Taghrif 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-bijoeqwivalenza bejn REZOLSTA u darunavir/cobicistat 800/150 mg amministrati flimkien bhala 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-konċentrazzjoni 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-konċentrazzjonijiet 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 oghla 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 mwahħal mal-proteini tal-plażma. Darunavir jehel primarjament mal-glikoproteina  $\alpha_1$ -acid fil-plażma.

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

#### *Cobicistat*

Cobicistat jehel minn 97% sa 98% ma' proteini fil-plażma u l-proporzjon tal-konċentrazzjoni 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 kwazi esklussivament mill-isożima CYP3A4. Prova ta'  $^{14}\text{C}$ -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'  $^{14}\text{C}$ -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 <sup>14</sup>C-darunavir ma' ritonavir, madwar 79.5% u 13.9% tad-doża amministrata ta' <sup>14</sup>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' <sup>14</sup>C-cobicistat, 86% u 8.2% tad-doża kienu rkuprati fl-ippurgar 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*

Il-farmakokinetiċi ta' REZOLSTA f'pazjenti pedjatriċi ma' ġewx mistharrġa.

### 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 ≥ 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 shiħ f'persuni akbar (65 sena u aktar).

### Sess

#### *Darunavir*

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

#### *Cobicistat*

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

### Indeboliment renali

REZOLSTA ma' ġiex mistharreġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

#### *Darunavir*

Riżultati minn studju ta' bilanċ tal-massa b'<sup>14</sup>C-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-kliwi 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' sahhithom, b' mod konsistenti mat-tnehhija baxxa mill-kliewi ta' cobicistat.

#### Indeboliment epatiku

REZOLSTA ma giex mistharreg f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied.

#### Darunavir

Darunavir huwa primarjament metabolizzat u eliminat mill-fwied. Fi prova b' dozi multipli ta' darunavir/ritonavir (600/100 mg) darbtejn kuljum, intwera li l-koncentrazzjonijiet totali ta' darunavir fil-plazma f' individwi b' indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A, n = 8) u moderat (Child-Pugh Klass B, n = 8) kienu komparabbli ma dawk ta' individwi b' sahhithom. Madankollu, koncentrazzjonijiet ta' darunavir mhux imwahhla mal-proteini kienu madwar 55% (Child-Pugh Klassi A) u 100% (Child-Pugh Klassi B) oghla rispettivament. Ir-rilevanza klinika ta' din iz-zieda m' hijiex maghrufa ghalhekk darunavir/ritonavir ghandu jintuza b' attenzjoni. L-effett ta' indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetici ta' darunavir ghadu ma giex studjat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

#### Cobicistat

Cobicistat huwa principlament metabolizzat u eliminat mill-fwied. Saret prova dwar il-farmakokinetici ta' cobicistat f' individwi li mhumiex infettati b' HIV-1 u b' indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B). Ma gew osservati l-ebda differenzi notevoli fil-farmakokinetici ta' cobicistat bejn individwi b' indeboliment tal-kliewi moderat u individwi b' sahhithom. L-ebda aggstament fid-doza ta' REZOLSTA mhu mehtieg ghal pazjenti b' indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) fuq il-farmakokinetici ma giex studjat.

#### Koinfezzjoni bil-virus ta' epatite B u/jew epatite C

Ma kienx hemm bizzejjed taghrif farmakokinetiku fil-provi klinici sabiex jigi stabbilit l-effett ta' infezzjoni bil-virus ta' epatite B u/jew epatite C fuq il-farmakokinetici ta' darunavir u cobicistat (irreferi ghal sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Tqala u wara t-twelid

It-trattament REZOLSTA waqt it-tqala jwassal ghal esponiment baxx ghal darunavir. F'nisa li kienu qed jircievu REZOLSTA matul it-tieni trimestru tat-tqala, valuri medji fl-istess individwu ghas- $C_{max}$ ,  $I-AUC_{24h}$  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-kawza principali ta' dawn l-esponimenti baxxi huwa tnaqqis evidenti fl-esponiment ghal cobicistat minhabba induzzjoni tal-enzimi assocjata mat-tqala (ara taht).

<b>Rizultati farmakokinetici ta' darunavir totali wara ghoti ta' darunavir/cobicistat bid-doza 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</b>			
<b>Farmakokinetika ta' darunavir totali (medja ± SD)</b>	<b>It-tieni trimestru tat-tqala N=7</b>	<b>It-tielet trimestru tat-tqala N=6</b>	<b>Wara t-twelid (6 gimghat-12-il gimgha) N=6</b>
$C_{max}$ , ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
$AUC_{24h}$ , ng.siegħa/mL	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
$C_{min}$ , ng/mL	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

L-esponiment ghal cobicistat kien inqas matul it-tqala, bil-possibilita li r-rinforz ta' darunavir ikun inqas minn dak li huwa l-ahjar. 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 tossikologiċi 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 tossikologiċi b'doża ripetuta fil-ġrieden, il-firien u l-klieb, kien hemm biss effetti limitati tat-trattament b'darunavir. F'annimali gerriema l-organi mimsusa identifikati kienu s-sistema ematopojetika, is-sistema ta' koagulazzjoni tad-demm, il-fwied u t-tirojde. Tnaqqis varjabbli iżda limitat kien osservat fil-parametri li għandhom x'jaqsmu maċ-ċelluli homor tad-demm, flimkien ma' zieda fil-hin parzjali tat-tromboplastin attivat.

Bidliet ġew osservati fil-fwied (ipertrofija tal-epatoċiti, vakwolazzjoni, zieda fl-enzimi tal-fwied) u t-tirojde (ipertrofija follikulari). Fil-far, it-tahlita ta' darunavir ma' ritonavir wasslet għal zieda zghira fl-effett fuq il-parametri taċ-ċelluli homor, tal-fwied, u tat-tirojde u zieda fl-inċidenza ta' fibrozi fl-iżoli tal-frixa (fil-firien irġiel biss) meta mqabbla ma' trattament b'darunavir waħdu. Fil-kelb, l-ebda 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' teratoġeniċità fil-firien u l-fniek bi trattament ta' darunavir waħdu u lanqas fil-ġrieden bi trattament ta' ritonavir flimkien miegħu. Il-livelli ta' esponiment kienu anqas minn dawk bid-doża klinikament rakkomandata fil-bnedmin. Fi stima ta' żvilupp fil-firien qabel u wara t-twelid, darunavir ma' jew mingħajr ritonavir, ikkawża tnaqqis 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-hasda fil-15-il ġurnata ta' treddiegħ u naqqas is-soppravivenza tal-frieħ waqt it-treddiegħ. Dawn l-effetti jistgħu jkunu sekondarji għall-esponiment tal-frieħ għas-sustanza attiva mill-ħalib u/jew tossiċità tal-omm. L-ebda funzjonijiet wara l-ftim ma kienu affettwati minn darunavir waħdu jew flimkien ma' ritonavir. Fil-firien zghażaġh li kienu qed jirċievu darunavir sal-ġranet 23-26, kienet osservata mortalità oġhla b'konvulżjonijiet f'xi whud mill-annimali. Esponiment fil-plażma, fil-fwied u fil-moħħ kien konsiderevolment oġhla milli fil-firien adulti wara 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-zieda fl-esponiment, x'aktarx kien parzjalment dovut minħabba l-immaturità tal-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina fl-annimali zghażaġh. L-ebda mortalitajiet relatati mal-kura ma ġew innutati fil-firien zghażaġh 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-moħħ u tal-enzimi tal-fwied fil-bnedmin, REZOLSTA<sup>®</sup> m'għandux jintuża f'pazjenti tfal taħt l-età ta' 3 snin.

Darunavir ġie evalwat għal potenzjal kanċeroġeniku permezz ta' amministrazzjoni b'tubu mill-ħalq lill-ġrieden u l-firien sa 104 ġimgħat. Doži kuljum ta' 150, 450 u 1,000 mg/kg kienu mogħtija lill-ġrieden u doži ta' 50, 150 u 500 mg/kg kienu mogħtija lill-firien. Żidiet relatati mad-doża fl-inċidenzi ta' adenomi epatoċellulari u karċinomi ġew osservati fin-nisa u l-irġiel taż-żewġ speċi. Adenomi taċ-ċelloli follikulari tat-tirojde kienu nnutati fil-firien irġiel. L-amministrazzjoni ta' darunavir ma kkawżatx zieda 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 ziedet l-eliminazzjonni 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 rakkomandati.

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

Darunavir ma kienx mutageniku jew ġenotossiku f'għadd ta' analiżi *in vitro* u *in vivo* inkluż mutazzjoni batterjali bil-kuntrarju (Ames), aberrazzjoni tal-kromozomi 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-izvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. L-ebda effetti teratoġeniċi ma ġew osservati fl-istudji dwar it-tossiċità fl-izvilupp ta' firien u fniek. Fil-firien, bidliet fl-ossifikazzjoni fl-ispina dorsali u fl-istenebra ta' feti seħħew f'doża li pproduċiet toossiċità 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' jtaqwal bi f'it 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' zmien twil ta' cobicistat fil-firien irrivela potenzjal tumorigeniku 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 alkohol) – 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 ġimghat wara li jinfetah 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' jinfetahx mit-tfal b'siġill 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:

### **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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-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  
I-Italja

## **B. KONDIZZJONIET JEW RESTRIZZJONIET 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 KUNDIZZJONIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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. KONDIZZJONIET JEW RESTRIZZJONIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornamenti sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat

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

**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 jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP  
Tużahx wara li jghaddu 6 ġimghat 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 inkluz.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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 jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**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**

**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 bżonn 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 tahzen 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-demem 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 kura għal infezzjoni ta' HIV.

##### Għalxiex jintuża?

REZOLSTA jintuża fil-kura ta' adulti li jkunu għalqu t-18-il sena u aktar 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 (imnizzla 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 bżonn ta' xi testijiet addizzjonali.

##### 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 jikkura tkabbir tal-prostata

<i>Amiodarone, bepridil, dronedarone, ivabradine, quinidine ranolazine</i>	biex tikkura ċerti disturbi tal-qalb eż. taħbit tal-qalb mhux normali
<i>Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin</i>	biex jiġu evitati puplesiji
<i>Astemizole jew terfenadine</i>	biex tikkura sintomi tal-allergija
<i>Colchicine</i> (jekk għandek problemi tal-kliewi/fwied)	biex tikkura l-gotta jew deni Mediterranju familjali
<i>Il-prodott kombinat lopinavir/ritonavir</i>	medicini kontra l-HIV
<i>Rifampicin</i>	biex jikkuraw xi infezzjonijiet bhat-tuberkulozi
<i>Lurasidone, pimozide, quetiapine jew sertindole</i>	biex tikkura kundizzjonijiet psikjatriċi
<i>Ergot alkaloids</i> bħal <i>ergotamine, dihydroergotamine, ergometrine</i> u <i>methylergonovine</i>	biex tikkura l-emigranja
<i>Cisapride</i>	biex tikkura xi kundizzjonijiet tal-istonku
<i>St John's wort (Hypericum perforatum)</i>	Prodott ta' medicina ta' hxejjex użata għad-depressjoni
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	biex titratta infezzjoni tal-epatite Ċ
<i>Lovastatin, simvastatin u lomitapide</i>	biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol
<i>Triazolam jew midazolam orali</i> (jittiehed mill-halq)	biex tghinek torqod u/jew tnaqqas l-ansjeta
<i>Sildenafil</i>	biex jiġi kkurat disturb tal-qalb u tal-pulmun ta' pressjoni għolja fl-artjera pulmonari. Hemm użi oħra ta' sildenafil. Jekk jogħġbok ara Medicini oħra u REZOLSTA.
<i>Avavafil</i>	biex tiġi kkurata l-impotenza
<i>Dabigatran, ticagrelor</i>	biex tghin twaqqaf l-aggregazzjoni ta' plejtlits fit-trattament ta' pazjenti bi storja ta' attack tal-qalb
<i>Naloxegol</i>	biex tittratta stitikezza kkawżata mill-opiojdi
<i>Dapoxetine</i>	biex tittratta eġakulazzjoni prematura
<i>Domperidone</i>	biex tittratta dardir u rimettar

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Xorta tista' tghaddi l-HIV meta tkun qieghed tiehu din il-medicina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra.

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

F'pazjenti li jiehdu REZOLSTA u raltegravir (għal infezzjoni b'HIV), raxxijiet (ġeneralment ħfief jew moderati) jistgħu jsehhu b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti li qed jiehdu medicina 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.

- Ghid 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 tieghek jekk għandek **problemi bil-kliewi tieghek**. It-tabib tieghek ser jikkonsidra b'attenzjoni jekk għandek xi tiġi trattat b'REZOLSTA.
- Ghid lit-tabib tieghek jekk għandek **id-dijabete**. REZOLSTA jista' jżid il-livelli ta' zokkor fid-demm.
- Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe **sintomi ta' infezzjoni** (pereżempju għoqod tal-limfa minfuhin 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' ssehh 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 ovvjii.
- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsehhu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tieghek b'HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpatazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek immedjatament biex tkun tista' tingħata l-kura meħtieġa.
- Ghid lit-tabib tieghek jekk għandek **l-emofilja**. REZOLSTA jista' jżid ir-riskju tal-fsada.
- Ghid lit-tabib tieghek jekk inti **allergika/u għas-sulphonamides** (eż. jintużaw għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet).
- Ghid lit-tabib tieghek 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, hsara 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 tieghek.

### Tfal u adolexxenti

REZOLSTA mhux qiegħed għall-użu fit-tfal u adolexxenti u ma ġiex studjat f'pazjenti li għadhom m'għalqux 18-il sena.

### Mediċini oħra u REZOLSTA

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiegħu jew hadt 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 tieghek jekk tiegħu mediċini oħra kontra l-HIV u segwi sewwa l-istruzzjonijiet tat-tabib tieghek dwar liema mediċini jistgħu jittiehdu flimkien.

L-effetti ta' REZOLSTA jistgħu jitnaqqsu jekk tiegħu xi wieħed minn dawn il-prodotti. Ghid lit-tabib tieghek 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. Ghid lit-tabib tieghek 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, edoxaban, rivaroxaban, warfarin* (biex tnaqqas it-tgħaqid tad-demmm) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji jistgħu jinbidlu; it-tabib tiegħek jista' jkun ikollu jiċċekkjalok id-demmm.
- *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' zieda 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' jiżdied. It-tabib tiegħek jevalwa liema dozi 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) minhabba li l-effett terapewtiku jew l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini jistgħu jiżdiedu. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jagħmel xi testijiet addizzjonali.
- *Kortikosteroidi inkluż betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone*. Dawn il-mediċini jintużaw għat-trattament ta' allergiji, aźma, mard infjammatorju tal-musrana, kondizzjonijiet infjammatorji fl-għajnejn, fil-ġogi u fil-muskoli u kondizzjonijiet infjammatorji oħra. 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 tikkura d-dipendenza fuq l-opjojdi)
- *Salmeterol* (mediċina biex tikkura l-aźma).
- *Artemether/lumefantrine* (mediċina kombinata għal kura 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* (minhabba impotenza jew sabiex tigi kkurata disturbi fil-qalb jew fil-pulmun li tissejjah pressjoni għolja fl-arterji pulmonari)
- *Glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir* (għall-kura ta' infezzjoni tal-epatite C)
- *Fesoterodine, solifenacin* (biex jittrattaw disturbi uroloġiċi)

Id-dozi ta' mediċini oħra jista' jkollhom bżonn jinbidlu minhabba 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 tiegħu:

- *Alfentanil* (mediċina li ttaffi l-uġiħ li tingħata b'injezzjoni, qawwija li taġixxi għal perijodu qasir li tintuża fi proċeduri kirurġiċi)
- *Digoxin* (biex tikkura ċertu mard tal-qalb)
- *Clarithromycin* (antibijotiku)
- *Clotrimazole, fluconazole, itraconazole, isavuconazole, posaconazole* (kontra infezzjonijiet fungali). *Voriconazole* għandu jittiehed 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 tikkura depressjoni u ansjetà)
- *Maraviroc* (għal kura 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 tikkura pressjoni għolja fiċ-ċirkolazzjoni pulmonarja)
- *Buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam meta jintuża bħala injezzjoni* (mediċini biex jikkuraw problemi b'nuqqas ta' irqad u/jew ansjetà)
- *Metformin* (għall-kura ta' dijabete ta' tip 2)
- *Fentanyl, oxycodone, tramadol* (għall-kura tal-uġiħ)

Din **mhix** lista kompluta ta' medicini. Staqsi lill-fornitur fil-qasam tas-sahha dwar il-medicini **kollha** li qed tiehu.

### **Tqala u treddigh**

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk inti tqila, qed tahseb biex tinqabad tqila, jew qed tredda'. Ommijiet tqal jew li qed iredgħu m'ghandhomx jieħdu REZOLSTA. Huwa rakkomandat li nisa infettati b'HIV m'ghandhomx iredgħu t-trabi tagħhom kemm minhabba l-possibilita li t-tarbija tieghek tigi nfettata bl-HIV li jghaddi mill-halib tieghek kif ukoll minhabba l-effetti mhux magħrufa tal-medicina fuq it-tarbija tieghek.

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

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

## **3. Kif ghandek tiehu REZOLSTA**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tieghek. Iccekkja mat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

Ghandek tiehu REZOLSTA kuljum u dejjem mal-ikel. REZOLSTA ma taggixxix sew minghajr ikel. Ghandek tiehu ikla jew bukkun fi żmien 30 minuta qabel ma' tiehu REZOLSTA. It-tip ta' ikel mhux importanti.

- Ibla' l-pilloli shiha ma' xi haġa tax-xorb bhal ilma jew halib. Jekk ghandek diffikulta biex tibra' REZOLSTA, għarraf lit-tabib tieghek.
- Hu l-medicini l-oħra ta' HIV li jintuzaw flimkien ma' REZOLSTA kif rakkomandat mit-tabib tieghek.

### **Kif tnehhi l-ghatu li ma jinfetahx mit-tfal**



Il-flixkun tal-plastik jigi b'ghatu li ma jinfetahx mit-tfal u għandu jinfetah kif ġej:

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

### **Jekk tiehu REZOLSTA aktar milli suppost**

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

### **Jekk tinsa tiehu REZOLSTA**

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

### **Tiqafx tiehu REZOLSTA minghajr ma' l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek**

Wara li tkun inbdiet it-terapija, m'ghandhiex titwaqqaf minghajr ordni mit-tabib.

Medicini kontra l-HIV jistgħu jgegħluk thossok ahjar. Anke meta thossok ahjar, tiqafx tiehu REZOLSTA. Kellem lit-tabib tieghek l-ewwel.

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

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

Problemi tal-fwied li xi kultant jistgħu jkunu severi ġew rapportati. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demmm qabel ma tibda 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. Kellem lit-tabib tiegħek dwar is-sinjali u sintomi ta' problemi tal-fwied. Dawn jistgħu jinkludu li tisfar il-ġilda tiegħek jew l-abjad t'għajnejk, awrina skura (kulur it-te), ippurgar pallidu (ċaqliq tal-imsaren) tqalligh, remettar, nuqqas t'aptit, jew uġiġħ, wegħhat, jew uġiġħ u skumdità fuq il-lemin taht 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 tikkura 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) ġiet rapportata f'pazjent 1 f'100.

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

- uġiġħ ta' ras
- dijarea, dardir.

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

- reazzjonijiet allergiċi bħal tingiż (urtikarja), ħakk, nefha severa tal-ġilda u ta' tessut ieħor (ta' spiss ix-xofftejn jew l-għajnejn)
- aptit imnaqqas
- ħolm abnormali
- rimettar, uġiġħ jew nefha fl-addome, indigestjoni, gass
- uġiġħ fil-muskolu
- għeja
- riżultati mhux normali ta' testijiet tad-demmm bħal xi testijiet tal-fwied, tal-frixa jew tal-kliewi. Jispjegahomlok it-tabib tiegħek.

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' demmm lejn l-għadam)
- tkabbir tas-sider
- dghufija

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

- reazzjoni li tissejjah DRESS [raxx sever li jista' jkun akkumpanjat b'deni, għeja, nefha tal-wieċ jew glandoli limfatiċi, zieda ta' eosinofili (tip ta' ċelluli tad-demmm bojod), effetti fuq il-fwied, il-kliewi jew il-pulmun]

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

- raxx bl-inafiet 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:

- uġiġh muskolari, sensitività 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 mnizzla 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-flixxkun wara l-ittri EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax din il-mediċina wara 6 ġimghat minn meta tkun ftaht il-flixxkun 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 alcohol – parzjalment idrolizzat, titanium dioxide, polyethylene glycol (macrogol), terra, iron oxide red u iron oxide yellow.
- Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-doża, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

### **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 flixxkun tal-plastik.

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

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

### **Manifattur**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, 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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@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  
infojaces@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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**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](mailto: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](mailto:lv@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](mailto:jacfi@its.jnj.com)

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
[jacse@its.jnj.com](mailto:jacse@its.jnj.com)

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

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

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