

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate, jew 136 mg ta' tenofovir).

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' lactose monohydrate.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pillolia miksija b'rita ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. huma blu, ovali, mzaqqa fuq żewġ naħat, b'daqs ta' 20 mm x 10 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. huwa indikat f'terapija antiretrovirali kombinata għal trattament ta' adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjoni 5.1).

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

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

### Pożoloġija

*Adulti:* Pillola waħda, darba kuljum.

Preparazzjonijiet separati ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil huma disponibbli għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1 jekk ikun meħtieġ li titwaqqaf jew tiġi modifikata d-doża ta' wiehed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tinqabeż fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandu jittiehed kemm jista' jkun malajr u l-iskeda tad-dożaġġ normali titkompla. Jekk doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tinqabeż b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, id-doża maqbuża ma għandhiex tittiehed u għandha titkompla l-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk isehh rimettar fi żmien siegħa minn meta jkun ittiehed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., għandha tittiehed pillola oħra. Jekk isehh rimettar iktar minn siegħa wara li jkun ittiehed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. m'għandhiex tittiehed it-tieni doża.

### Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani:* Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

*Indeboliment renali:* Emtricitabine u tenofovir huma eliminati permezz ta' tneħhija renali u l-

esponiment għal emtricitabine u tenofovir tizzied f'individwi b'disfunzjoni renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandu jintuża biss f'individwi bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl, creatine clearance) ta' <80 mL/min jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. Ara Tabella 1.

**Tabella 1: Dożi rakkomandati f'individwi b'indeboliment tal-kliwi**

	<b>Trattamento tal-infezzjoni tal-HIV-1</b>
Indeboliment tal-kliwi hafif (CrCl 50-80 mL/min)	Dejta limitata minn studji kliniċi tappoġġja doża ta' darba kuljum ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).
Indeboliment tal-kliwi moderat (CrCl 30-49 mL/min)	L-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. kull 48 siegħa huwa rakkomandat fuq il-bażi tal-immudellar tat-tagħrif farmakokinetiku ta' doża unika għal emtricitabine u tenofovir disoproxil f'individwi mhux infettati bl-HIV b'livelli differenti ta' indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).
Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (CrCl <30 mL/min) u fuq l-emodjalizi	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mhux rakkomandat għaliex ma jistax jinkiseb it-tnaqqis fid-doża xieraq bil-pillola kombinata.

*Indeboliment epatiku:* L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Popolazzjoni pedjatrika:* Is-sigurtà u effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għoti orali. Huwa preferibbli li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jittiehed mal-ikel. Il-pilloli ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jistgħu jinħallu f'madwar 100 mL ta' ilma, meraq tal-laring jew meraq tal-ġhenab u għandha tittiehed immedjatament.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

#### Ġenerali

*Trasmissjoni tal-HIV:* Filwaqt li s-soppressjoni virali effettiva b'terapija antiretrovirali giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, ma jistax jiġi eskluż riskju residwu. Prekawzjonijiet għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni għandhom jittiehdu skont il-linji gwida nazzjonali.

#### Pazjenti b'mutazzjonijiet li jkun fihom l-HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandu jiġi evitat f'pazjenti li ngħataw antiretrovirali fil-passat li għandhom l-HIV-1 bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 5.1).

#### Pazjenti b'infezzjoni tal-virus tal-epatite B jew Ċ

Pazjenti infettati bl-HIV-1 li għandhom epatite B jew Ċ kronika ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju miżjud għal reazzjonijiet avversi tal-fwied severi u potenzjalment fatali. It-tobba għandhom jirreferu għal-linji gwida kurrenti tat-trattament tal-HIV għall-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B (HBV) jew bil-virus tal-epatite Ċ (HCV).

Fil-każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali. Ara wkoll taħt *L-użu ma' ledipasvir u sofosbuvir* hawn taħt.

Tenofovir (disoproxil) huwa indikat għat-trattament tal-HBV u emtricitabine wera attività kontra l-

HBV fi studji farmakodinamiċi izda s-sigurtà u l-effikaċja ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġewx stabbiliti speċifikament f'pazjenti b'infezzjoni kronika tal-HBV. It-twaqqif tat-terapija b'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. f'pazjenti infettati bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' aggravamenti akuti severi tal-epatite. Pazjenti infettati bl-HBV li jwaqqfu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'segwitu kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju mill-inqas għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. Jekk xieraq, it-tkomplija tat-terapija tal-epatite B tista' tkun rakkomandata. F'pazjenti b'marda tal-fwied avvanzata jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhux rakkomandat għaliex l-aggravament ta' wara t-trattament tal-epatite jista' jwassal għal dikumpensazzjoni tal-fwied.

#### Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sottostanti sinifikanti. Il-farmakokinetika ta' tenofovir ġiet studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u l-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ. Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fuq il-bażi tal-metaboliżmu epatiku minimu u r-rotta ta' eliminazzjoni tal-kliwi għal emtricitabine, huwa improbabli li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża għal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'disfunzjoni tal-fwied li kienet teżisti minn qabel, inkluż epatite attiva kronika, għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied matul terapija antiretrovirali kombinata (CART) u għandhom ikunu mmonitorjati skont il-prattika standard. Jekk hemm evidenza ta' aggravament tal-marda tal-fwied f'pazjenti b'hal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati.

#### Effetti fuq il-kliwi

Emtricitabine u tenofovir huma eliminati primarjament mill-kliwi b'kombinazzjoni ta' filtrazzjoni glomerulari u tnixxija tubulari attiva. Insuffiċjenza tal-kliwi, indeboliment tal-kliwi, zieda fil-kreatinina, ipofosfatemija u tubulopatija prossimali (inkluża s-sindrome ta' Fanconi) kienu rrappurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Qabel ma jinbeda Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1, huwa rakkomandat li t-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkalkulata fl-individwi kollha.

F'individwi mingħajr fatturi ta' riskju għal mard tal-kliwi huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi (it-tneħħija tal-kreatinina u l-fosfat fis-serum) tiġi mmonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimghat ta' użu, wara tliet xhur ta' użu u kull tlieta sa sitt xhur minn hemm 'il quddiem.

F'individwi f'riskju ta' mard tal-kliwi huwa meħtieġ monitoraġġ aktar frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi.

Ara wkoll taht *L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra* hawn taht.

Jekk il-phosphate fis-serum huwa  $< 1.5$  mg/dL ( $0.48$  mmol/L) jew it-tneħħija tal-kreatinina tonqos għal  $< 50$  mL/min fi kwalunkwe pazjent li jingħata Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgha, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm, il-potassium fid-demm u l-glukożju fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Għandha titqies l-interruzzjoni tat-trattament bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina mnaqqs għal  $< 50$  mL/min jew tnaqqis fil-phosphate fis-serum għal  $< 1.0$  mg/dL ( $0.32$  mmol/L). L-interruzzjoni tat-trattament bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandha titqies ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliwi meta ma tkun ġiet identifikata l-ebda kawża oħra.

Is-sikurezza tal-kliwi bi emtricitabine/tenofovir disoproxil ġiet studjata biss sa livell limitat hafna f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'funzjoni tal-kliwi indebolita (tneħħija tal-kreatinina  $< 80$  mL/min). Aġġustamenti fl-intervall tad-doża huma rakkomandati għal pazjenti infettati bl-HIV-1 bi tneħħija fil-kreatinina ta' 30-49 mL/min (ara sezzjoni 4.2). Dejta limitata ta' studju kliniku tissuggerixxi li l-intervall imdewwem fid-doża mhuwiex ottimali u jista' jirriżulta f'tossiċità miżjuda u possibbilment rispons mhux adegwat. Barra dan, fi studju kliniku żgħir, sottogrupp ta' pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' bejn 50 u 60 mL/min li rċewew tenofovir disoproxil flimkien ma' emtricitabine kull 24 siegħa kellhom esponiment 2-4 darbiet ogħla għal tenofovir u aggravament tal-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, valutazzjoni attenta tal-benefiċċji u r-riskji hija meħtieġa meta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jintuża f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta'

< 60 mL/min, u l-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Barra dan, ir-rispons kliniku għat-trattament għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'pazjenti li qed jirċievu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. b'intervall imdewwem bejn id-dożi. L-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) u f'pazjenti li jeħtieġu emodjalizazzjoni għaliex ma jistax jinkiseb it-tnaqqis fid-doża xieraq bil-pillola kombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam (li jikkontribwixxu b'mod mhux frekwenti għal ksur) jistgħu jkunu assoċjati mat-tubulopatija tal-kliewi prossimali (ara sezzjoni 4.8). Jekk ikunu ssuspettati anormalitajiet fl-għadam għandu jinkiseb parir xieraq.

Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgħa li qabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti li qatt ma nġhataw antiretrovirali qabel, tnaqqis żgħir fid-densità tal-minerali tal-għadam (BMD, bone mineral density) tal-ġenbejn u tas-sinsla tad-dahar kien osservat fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinsla tad-dahar u bidliet fil-bijomarkaturi tal-għadam mil-linja bażi kienu ikbar b'mod sinifikanti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimgħa 144. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kien ikbar b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa ġimgħa 96. Madankollu, ma kien hemm l-ebda riskju miżjud ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament sinifikanti wara 144 ġimgħa.

Fi studji oħra (prospettivi u trasversali), it-tnaqqis l-aktar evidenti fil-BMD kien fil-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li jinkludi impeditur tal-protease imsahħaħ. Korsijiet ta' trattament alternattivi għandhom jitqiesu f'pazjenti bl-osteoporozzi li huma f'riskju għoli ta' ksur.

#### Il-parametri tal-piż u metabolici

Zieda fil-piż u fil-livell tal-lipidi u l-glukożju fid-demmi jistgħu jseħħu matul it-terapija antiretrovirali. Bidliet bħal dawn jistgħu jkunu parzjalment konnessi mal-kontroll tal-marda u l-istil tal-ħajja. Għal-lipidi, f'ċertu każijiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaž-żieda fil-piż ma hemm l-ebda evidenza b'saħħitha li tirrelata dan ma' kwalunkwe trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u l-glukożju fid-demmi issir referenza għal linji gwida dwar it-trattament tal-HIV. Stabbilti. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu mmanigġjati kif xieraq klinikament.

#### Disfunzjoni mitokondrijali wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newrotropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deħru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

#### Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

### Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti infettati bl-HIV-1 li jirċievu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV, u għalhekk għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

### Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun geġja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem), kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

### L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma għandux jintuża jekk qed jintuża fl-istess hin jew reċentement intuża prodott mediċinali nefrotossiku (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. flimkien ma' aġenti nefrotossiċi ma jistax jiġi evitat, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa.

Każijiet ta' falliment akut tal-kliwi wara l-bidu ta' doża għolja jew diversi mediċini kontra l-infjammazzjoni mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) kienu rrapportati f'pazjenti infettati bl-HIV-1 ittrattati b'tenofovir disoproxil u b'fatturi ta' riskju għal disfunzjoni tal-kliwi. Jekk Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitorjata kif xieraq.

Riskju oghla ta' indeboliment tal-kliwi kien irrapportat f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li jingħataw tenofovir disoproxil flimkien ma' ritonavir jew impeditur tal-protease msahħa b'cobicistat.

Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi huwa meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5).

F'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'fatturi tar-riskju tal-kliwi, l-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur tal-protease msahħa għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħra li fihom emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, jew analogi ta' cytidine oħra, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. m'għandux jingħata flimkien ma' adefovir dipivoxil.

### *L-użu ma' ledipasvir u sofosbuvir*

L-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir intwera li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, b'mod speċjali meta jintuża flimkien ma' kors kontra l-HIV li jinkludi tenofovir disoproxil u aġent li jżid l-effett farmakokinetiku (ritonavir jew cobicistat).

Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta jingħata flimkien ma' ledipasvir/sofosbuvir u aġent li jżid l-effett farmakokinetiku għadha ma gietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-għoti flimkien għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni tal-kliwi. Pazjenti li jingħataw ledipasvir/sofosbuvir flimkien ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease tal-HIV msahħa għandhom ikunu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

### *L-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine:*

L-għoti flimkien mhux rakkomandat għaliex dan jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistematiku għal didanosine li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine (ara sezzjoni 4.5). Rarament, ġew irrapportati pankreatite u aċidożi lattika, kultant fatali. L-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid id-didanosine fosforilat (jiġifieri attiv). Tnaqqis fid-doża ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kombinazzjonijiet ittestjat.

### Terapija ta' nucleosides tripli

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u tal-iżvilupp ta' reżistenza fi stadju bikri

f'pazjenti infettati bl-HIV-1 meta tenofovir disoproxil kien moghti flimkien ma' lamivudine u abacavir kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' darba kuljum. Hemm similarità strutturali mill-qrib bejn lamivudine u emtricitabine u similaritajiet fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' dawn iż-żewġ aġenti. Għalhekk, l-istess problema tista' tiġi osservata jekk Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jingħata ma' tielet analoġu tan-nucleosides.

#### Anzjani

Emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' giex studjat f'individwi li jkollhom iktar minn 65 sena. Individwi li għandhom iżjed minn 65 sena huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jingħata lil persuni anzjani.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fih lactose monohydrate. Konsegwentement, pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew għandhom problemi biex jassorbu l-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

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

Minhabba li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fiha emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li giet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' ssehh bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti. Il-farmakokinetiċi fl-istat fiss ta' emtricitabine u tenofovir ma' kienux affettwati meta emtricitabine u tenofovir disoproxil ngħataw flimkien meta mqabbla mal-prodott mediċinali meta ngħataw wehedhom. Studji *in vitro* u kliniċi dwar interazzjonijiet farmakokinetiċi wrew li l-potenzjal għall-interazzjonijiet medjati minn CYP450 li jinvolvu emtricitabine u tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali oħrajn hija baxxa.

#### L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomanda

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. m'għandhux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide jew analoġi ta' cytidine ohra, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. m'għandhux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

*Didanosine:* L-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2).

*Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi:* Minhabba li emtricitabine u tenofovir huma primarjament eliminati mill-kliwi, l-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. flimkien ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiehed prodott mediċinali nefrotossiku għandu jiġi evitat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

#### Interazzjonijiet ohra

Interazzjonijiet bejn emtricitabine/tenofovir disoproxil u l-komponenti individwal(i) tiegħu u prodotti mediċinali oħrajn huma elenkati fit-Tabella 2 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum b'“q.d.”). Jekk disponibbli, intervalli ta' kunfidenza ta' 90% huma murija f'parentesi.

#### **Tabella 2: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali ohra**

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Impedituri tal-protease</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 għal ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 għal ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 għal ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhah effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhah effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 għal ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 għal ↑ 66)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhah effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>NRTIs</b>		
Didanosine/Tenofovir disoproxil	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirrizulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine, li jista' jżid ir-riskju għal reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li ziedet didanosine fosforilat (jiġifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg ta' didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' ħsara viroloġika f'diversi kumbinazzjonijiet li	L-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).



<b>Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.	
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Lamivudine/Tenofovir disoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% sa ↑ 15) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 44 sa ↓ 12) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 sa ↑ 8) C <sub>max</sub> : ↑ 102% (↓ 96 sa ↑ 108) C <sub>min</sub> : NC	Lamivudine u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4)
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 sa ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 2) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 sa ↑ 6) C <sub>max</sub> : ↑ 7% (↓ 6 sa ↑ 22) C <sub>min</sub> : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz mhu meħtieġ.
<b>ANTINFETTIVI</b>		
<b>Aġenti antivirali tal-virus tal-epatite B (HBV)</b>		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 sa ↓ 7) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 0) C <sub>min</sub> : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 sa ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 1% (↓ 7 sa ↑ 6) C <sub>min</sub> : NC	Adefovir dipivoxil u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).
<b>Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite C (HCV)</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 sa ↑ 121) C <sub>max</sub> : ↑ 68% (↑ 54 sa ↑ 84) C <sub>min</sub> : ↑ 118% (↑ 91 sa ↑ 150)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42% (↑ 34 sa ↑ 49)  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 63% (↑ 45 sa ↑ 84)  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% (↑ 27 sa ↑ 64)  Emtricitabine:	Żieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47% (↑ 37 sa ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47% (↑ 38 sa ↑ 57)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 sa ↓ 18) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 48 sa ↓ 25)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48% (↑ 34 sa ↑ 63)  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 sa ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64% (↑ 54 sa ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59% (↑ 49 sa ↑ 70)	Žieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 sa ↓ 25) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 41 sa ↑ 25) C <sub>min</sub> : ↓ 34% (↓ 43 sa ↑ 24)  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirenz:	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhah effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 sa ↑ 123) C <sub>max</sub> : ↑ 79% (↑ 56 sa ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 163% (↑ 137 sa ↑ 197)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Rilpivirine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 sa ↑ 50) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 91% (↑ 74 sa ↑ 110)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iz-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhah effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali ghandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 sa ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 sa ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabine: AUC: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% (↑ 8 sa ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 sa ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 11 sa ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ribavirin mhu mehtieg.
<b>Aġenti antivirali għall-virus tal-herpes</b>		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 sa ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7% (↓ 22 sa ↑ 11) C <sub>min</sub> : NC  Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 20 sa ↑ 1) C <sub>min</sub> : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' famciclovir mhu mehtieg.
<b>Antimikobatterjali</b>		
Rifampicin /Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 sa ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16% (↓ 22 sa ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15% (↓ 12 sa ↓ 9)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
<b>KONTRAĊETTIVI ORALI</b>		
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 sa ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5% (↓ 27 sa ↑ 24) C <sub>min</sub> : NC  Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6% (↓ 13 sa ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2% (↓ 9 sa ↑ 6)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl oestradiol mhu mehtieg.
<b>IMMUNOSUPPRESSANTI</b>		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 sa ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3% (↓ 3 sa ↑ 9) C <sub>min</sub> : NC Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 sa ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11% (↓ 17 sa ↓ 5) C <sub>min</sub> : NC  Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 sa ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13% (↑ 1 sa ↑ 27) C <sub>min</sub> : NC	L-edba aġġustament fid-doża ta' tacrolimus mhu mehtieg.
<b>ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI</b>		
Methadone/Tenofovir disoproxil	Methadone: AUC: ↑ 5% (↓ 2 sa ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5% (↓ 3 sa ↑ 14) C <sub>min</sub> : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' methadone mhu mehtieg.

<b>Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>

NC = mhux ikkalkulat (not calculated).

<sup>1</sup> Dejta ġġenerat minn dożaġġ fl-istess hin b'ledipasvir/sofosbuvir. Ghoti mqassam (f'intervalli ta' 12-il siegħa) ipprova riżultati simili.

<sup>2</sup> Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil. Studji f'annimali dwar emtricitabine u tenofovir disoproxil ma urewx effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

##### Treddigh

Intwera li emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. m'għandux jintuża waqt it-treddigh. Bħala regola ġenerali, huwa rakkomandat li nisa infettati bl-HIV ma jreddghux lit-trabi tagħhom taħt l-ebda ċirkustanza sabiex jevitaw li jgħaddu HIV lit-tarbija.

##### Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effetti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fil-bniedem. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn emtricitabine jew tenofovir disoproxil.

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

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, individwi għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament kemm b'emtricitabine u anke b'tenofovir disoproxil.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti u li kienu kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' emtricitabine u/jew tenofovir disoproxil, kienu t-tqalligh (12%) u d-dijarea (7%) fi studju kliniku *open-label* u *randomised* (GS-01-934, ara sezzjoni 5.1). Il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil f'dan l-istudju kien konsistenti ma' l-esperjenza fil-passat tal-komponenti individwali mogħtija ma' sustanzi antiretrovirali ohra.

##### Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li kienu mill-inqas possibbilment relatati mat-trattament bil-komponenti ta' tenofovir disoproxil u emtricitabine, li dehru fi studju kliniku u mill-esperjenza miksuba wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq f'pazjenti infettati bl-HIV-1, huma elenkati f'Tabella 3, hawn taħt, skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-gisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawq anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ) jew

rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ).

**Tabella 3: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati mal-komponenti individwali ta' tenofovir disoproxil u emtricitabine bbażati fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq**

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>		
Komuni:	newtropsenja	
Mhux komuni:	anemija <sup>2</sup>	
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>		
Komuni:	reazzjoni allergika	
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>		
Komuni hafna:		ipofosfatimja <sup>1</sup>
Komuni:	iperglicemija, ipertrigliceridimija	
Mhux komuni:		ipokalimja <sup>1</sup>
Rari:		aċidożi lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni:	nuqqas ta' rqad, ħolm anormali	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>		
Komuni hafna:	uġigh ta' ras	sturdament
Komuni:	sturdament	uġigh ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>		
Komuni hafna:	dijarea, tqalligh	dijarea, rimettar, tqalligh
Komuni:	amylase għoli li jinkludi amylase pankreatika għolja, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġigh addominali, dispepsja	uġigh addominali, nefha addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:		pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>		
Komuni:	aspartate aminotransferase (AST) fis-serum għolja u/jew alanine aminotransferase (ALT) fis-serum għolja, iperbilirubinimja	żieda fit-transaminases
Rari:		stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>		
Komuni hafna:		raxx
Komuni:	raxx vesikulobullożu, raxx bil-ponot, raxx makulari bl-imfafet, raxx, ħakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) <sup>2</sup>	
Mhux komuni:	anġjoedema <sup>3</sup>	
Rari:		anġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>		
Komuni hafna:	creatine kinase għolja	
Mhux komuni:		rabdomijolosi <sup>1</sup> , dghjufija fil-muskoli <sup>1</sup>
Rari:		osteomalaċja (li tidher bħala wġigh fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) <sup>1,3</sup> , mijopatija <sup>1</sup>
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria:</i>		
Mhux komuni:		żieda fil-kreatinina, proteinurja, tubulopatija renali prossimali li jinkludi s-sindromu ta' Fanconi
Rari:		kollass tal-kliewi (akut u kroniku), nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) <sup>3</sup> , dijabete insipidus nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>		
Komuni hafna:		astenja
Komuni:	uġigh, astenja	

<sup>1</sup> Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh bħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

<sup>2</sup> L-anemija kienet komuni u t-telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni ħafna meta emtricitabine ngħata f'pazjenti pedjatriċi.

<sup>3</sup> Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* fuq pazjenti adulti jew fi studji kliniċi fuq persuni pedjatriċi bl-HIV għal emtricitabine jew fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil għal tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal emtricitabine fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* (n = 1,563) jew tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati *randomised* u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

**Indeboliment renali:** Billi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti infettati bl-HIV-1, tnaqqis fit-tnehhija tal-kreatinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess hin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

**Interazzjoni ma' didanosine:** L-ġotti tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat għax jista' jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għal didanosine li jista' jżid ir-riskju għal reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine (ara sezzjoni 4.5). B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali.

**Parametri metabolici:** Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

**Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni:** F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

**Osteonekrozi:** Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjoni pedjatrika

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

### Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

**Individwi b'indeboliment renali:** Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat fi kwalunkwe individwu b'indeboliment renali li huwa trattat b'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

**Pazjenti infettati kemm bl-HIV/HBV jew bl-HCV:** Il-profil tar-reazzjoni avversa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil f'numru limitat ta' pazjenti infettati bl-HIV fl-istudju GS-01-934 li kienu infetti kemm bl-HBV (n=13) jew bl-HCV (n=26) kien jixbah lil dak osservat f'pazjenti infettati bl-HIV biss. Madankollu, bħalma jkun mistenni f'dan il-grupp ta' pazjenti, żieda fl-AST u l-ALT sehhiet iżjed ta' spiss milli fil-popolazzjoni ġenerali infettata bl-HIV.

**Epatite li tmur għall-aħjar wara t-twaqqif tat-trattament:** F'pazjenti infettati bl-HBV, sehhiet evidenza klinika u tal-laboratorju ta' epatite wara t-twaqqif tal-trattament (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, l-individwu għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ. Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine u madwar 10% tad-doża ta' tenofovir tista' titneħħa permezz ta' dijalizi tad-dem. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalizi peritoneali.

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

#### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Emtricitabine huwa analogu tan-nukleosidi ta' cytidine. Tenofovir disoproxil jinbdel *in vivo* għal tenofovir, li huwa analogu ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) analogu ta' adenosine monophosphate. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir għandhom attività li hi speċifika għall-virus ta' l-immunodeficijenza umana (HIV-1 u HIV-2) u l-virus ta' l-epatite B.

Emtricitabine u tenofovir jiġu fosforilati permezz ta' enzimi ċellulari biex jiffurmaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* wrew li kemm emtricitabine u tenofovir jistgħu jkunu fosforilati b'mod shiħ meta kkombinati flimkien fiċ-ċelluli. Emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate jinibixxu kompetittivament ir-*reverse transcriptase* ta' l-HIV-1 li jirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Kemm emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate huma impedituri dgħajfa tal-polimerases tad-DNA mammifera u ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità lill-mitokondrija *in vitro* jew *in vivo*.

#### Attività antivirali *in vitro*

Attività antivirali sinerġistika deheret bil-kombinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir *in vitro*. Żidiet ma' l-effetti sinerġistiċi deheru fi studji kombinati ta' emtricitabine flimkien ma' impedituri tal-protease, u ma' impedituri tal-analogi tan-nukleosidi u mhux nukleosidi tar-*reverse transcriptase* ta' l-HIV.

#### Reżistenza

*In vitro*: Ir-reżistenza ntweriet *in vitro* u f'xi pazjenti infettati bl-HIV-1 minhabba l-iżvilupp tal-mutazzjoni M184V/I b'emtricitabine jew il-mutazzjoni K65R b'tenofovir. Il-viri reżistenti għal emtricitabine bil-mutazzjoni M184V/I kienu *cross-resistant* għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir u zidovudine. Il-mutazzjoni K65R tista' ukoll tintgħazel minn abacavir jew didanosine u tikkawża tnaqqis fis-sensittività għal dawn il-mediċini flimkien ma' lamivudine, emtricitabine u tenofovir. Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti bl-HIV-1 bil-mutazzjoni K65R. Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 *reverse transcriptase* intgħazlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, lamivudine u tenofovir. L-HIV-1 li kellha 3 mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) jew aktar li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W *reverse transcriptase* wriet tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir disoproxil.

*Trattament in vivo tal-HIV-1*: Fi studju kliniku *open-label* u *randomised* (GS-01-934) f'pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, il-*genotyping* sar fuq iżolati HIV-1 tal-plażma fuq il-pazjenti kollha li kien ikkonfermat li kellhom RNA tal-HIV ta' > 400 kopja/mL f'gimghat 48, 96 jew 144, jew fiż-żmien tat-twaqqif bikri tal-mediċina. Minn gimgha 144:



- Il-mutazzjoni M184V/I żviluppat fi 2/19 (10.5%) iżolati analizzati minn pazjenti fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil/efavirenz u f' 10/29 (34.5%) iżolati analizzati fil-grupp ta' lamivudine/zidovudine/efavirenz (valur p ta' < 0.05, it-Test ta' Fisher Exact li qabbel il-grupp ta' emtricitabine+tenofovir disoproxil mal- grupp ta' lamivudine/zidovudine fost il-pazjenti kollha).
- L-ebda virus li kien analizzat ma kien fih il-mutazzjoni K65R jew K70E.
- Ir-reżistenza ġenotipika għal efavirenz, l-aktar il-mutazzjoni K103N, żviluppat f' virus f' 13/19 (68%) tal-pazjenti fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil/efavirenz u f' virus f' 21/29 (72%) tal-pazjenti fil-grupp komparattiv.

#### Dejta klinika

Fi studju kliniku *open-label* u *randomised* (GS-01-934), pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel irċievew jew kors ta' darba kuljum ta' emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz (n=255), jew kumbinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine mogħti darbtejn kuljum, u efavirenz mogħti darba kuljum (n=254). Il-pazjenti fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil ingħataw emtricitabine/tenofovir disoproxil u efavirenz minn ġimgha 96 sa ġimgha 144. Fil-linja bażi, il-gruppi *randomised* kellhom medjan simili ta' l-RNA tal-HIV-1 tal-plażma (5.02 u 5.00 log<sub>10</sub> kopja/mL) u ta' l- għadd tas-CD4 (233 u 241 ċelluli/mm<sup>3</sup>). Ir-riżultat aħħari ta' l-effikaċja primarja għal dan l-istudju kien li ġew ottenuti u miżmuma it-tweqqi u l-manutenzjoni ta' konċentrazzjonijiet ikkonfermati tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 kopja/mL fuq perjodu ta' 48 ġimgha. L-analiżi ta' l-effikaċja sekondarja fuq perjodu ta' 144 ġimgha kienet tinkludi l-proporzjon ta' pazjenti b'konċentrazzjonijiet tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 jew < 50 kopja/mL, u l-bidla mil-linja bażi fl-għadd taċ-ċelluli tas-CD4.

Informazzjoni dwar ir-riżultat aħħari primarju wara 48 ġimgha wera li l-kumbinazzjoni ta' emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz, ipprovdiet effikaċja antivirali superjuri meta mqabbla mal-kumbinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine flimkien ma' efavirenz kif muri f'Tabella 4. L-informazzjoni mir-riżultat aħħari sekondarju wara 144 ġimgha hi ppreżentata wkoll f'Tabella 4.

**Tabella 4: Informazzjoni dwar l-effikaċja wara 48 u 144 ġimgha minn studju GS-01-934 li fih emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz, ingħataw lil pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel li kellhom infezzjoni bl-HIV-1.**

	<b>GS-01-934 Kura għal 48 ġimgha</b>		<b>GS-01-934 Kura għal 144 ġimgha</b>	
	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil+efavirenz	Lamivudine+ zidovudine+efavirenz	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil+efavirenz*	Lamivudine+ zidovudine+efavirenz
RNA tal-HIV-1 < 400 kopja/mL (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
Valur p	0.002**		0.004**	
% differenza (95%CI)	11% (4% sa 19%)		13% (4% sa 22%)	
RNA tal-HIV-1 < 50 kopja/mL (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Valur p	0.021**		0.082**	
% differenza (95%CI)	9% (2% sa 17%)		8% (-1% sa 17%)	
Bidla medja mil- linja bażi fl-għadd taċ-ċelluli CD4 (ċelluli/mm <sup>3</sup> )	+190	+158	+312	+271
Valur p	0.002 <sup>a</sup>		0.089 <sup>a</sup>	
Differenza (95%CI)	32 (9 sa 55)		41 (4 sa 79)	

\* Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz ngħataw emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' efavirenz minn ġimgha 96 sa 144.

\*\* Il-valur p ibbażat fuq it-Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat għal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 TLOVR=Hin ta' nuqqas ta' respons viroloġiku

a: Test ta' Van Elteren

Fi studju kliniku *randomised* (M02-418), 190 pazjent adult li qatt ma' kienu ħadu terapija antiretrovirali, kienu ttrattati darba kuljum b'emtricitabine u tenofovir disoproxil flimkien ma' lopinavir/ritonavir mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fil-gimgha 48, 70% u 64% tal-pazjenti wrew RNA ta' l-HIV-1 < 50 kopja/mL bil-korsijiet fejn ingħataw lopinavir/ritonavir darba u darbtejn kuljum rispettivament. It-tibdil medju fl-ghadd tač-čelluli CD4 mil-linja baži kien ta' +185 čelluli/mm<sup>3</sup> u +196 čelluli/mm<sup>3</sup> rispettivament.

Esperjenza klinika limitata f'pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV tissuggerixxi li t-trattament b'emtricitabine jew tenofovir disoproxil f'terapija kombinata antiretrovirali biex tikkontrolla l-infezzjoni bl-HIV tirriżulta fi tnaqqis fin-DNA ta' l-HBV (tnaqqis ta' 3 log<sub>10</sub> jew tnaqqis ta' 4 sa 5 log<sub>10</sub>, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal taħt l-eťa ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'emtricitabine/tenofovir disoproxil f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Il-bijoekwivalenza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' kapsula iebsa ta' 200 mg emtricitabine u pillola waħda miksija b'rita ta' 245 mg tenofovir disoproxil kienet stabbilita wara li nġhatat doża waħda lill-individwi f'saħħithom fl-istat sajjem. Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil lill-individwi f'saħħithom, emtricitabine u tenofovir disoproxil jiġu assorbiti malajr u tenofovir disoproxil inbidel għal tenofovir. Konċentrazzjonijiet massimi ta' emtricitabine u tenofovir jidhru fis-serum fi żmien 0.5 sa 3.0 sigħat minn mindu tkun ingħatat id-doża fl-istat sajjem. L-ġħoti ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil mal-ikel irriżulta f'ittardjar ta' madwar tliet kwarti ta' siegħa biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir u zidiet fl-AUC u C<sub>max</sub> ta' tenofovir ta' madwar 35% u 15%, rispettivament, meta mġħotija ma' ikla li fiha ammont għoli ta' xaham jew ikla ħafifa, meta mqabbla ma' l-ġħoti fl-istat sajjem. Sabiex ikun hemm l-aħjar assorbiment ta' tenofovir, hu rakkomandat li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tittieħed preferibbilment mal-ikel.

#### Distribuzzjoni

Wara l-ġħoti minn ġol-vina, il-volum ta' distribuzzjoni ta' emtricitabine u tenofovir kien ta' madwar 1.4 L/kg u 800 mL/kg, rispettivament. Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' emtricitabine jew tenofovir disoproxil, emtricitabine u tenofovir jitqassmu jiġu distribwiti sew madwar il-ġisem. It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kienet ta' < 4% u indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-medda ta' 0.02-200 µg/mL. Ir-rabta *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 u 7.2%, rispettivament, oġħla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/mL.

#### Bijotrasformazzjoni

Hemm metabolizmu limitat ta' emtricitabine. Il-biotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol *moiety* biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. La emtricitabine u lanqas tenofovir ma inibixxew *in vitro* l-metabolizmu tal-mediċina medjat minn xi wieħed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-mediċina. Emtricitabine, ukoll, ma impedixxix lill-enzima uridine-5'-diphosphoglucuronyl transferase, li hija responsabbli għall-glukoronidazzjoni.

#### Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġiet irkuprata fl-awrina bħala liet metaboli. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet medja ta' 307 mL/min. Wara l-ġħoti

mill-halq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat. Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliwi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b'madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tneħħija apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' madwar 307 mL/min. It-tneħħija mill-kliwi giet stmata li hi madwar 210 mL/min, li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-halq il-*half life* ta' l-eliminazzjoni ta' tenofovir hi ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

#### Anzjani

Studji farmakokinetiċi ma sarux b'emtricitabine jew tenofovir fuq l-anzjani (età 'l fuq minn 65 sena).

#### Sess

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine u tenofovir huma simili f'pazjenti rġiel u nisa.

#### Etniċità

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti minhabba l-etniċità ma giet identifikata għal emtricitabine. Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqux studji farmakokinetiċi b' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal u adolexxenti (taħt l-età ta' 18-il sena). Il-farmakokinetika fl-istat fiss ta' tenofovir kienet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati bl-HIV-1 (età minn 12 sa < 18 sena) b'piż tal-ġisem ta'  $\geq 35$  kg u fi 23 tifel u tifla infettati bl-HIV-1 li kellhom minn sentejn sa < 12 sena. L-esponiment ta' Tenofovir miksub f'dawn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew b'piż tal-ġisem ta' 6.5 mg/kg li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksubin f'adulti li kienu qed jirċievu dozi ta' darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 245 mg. Ma twettqux studju farmakokinetiċi b' tenofovir disoproxil fi tfal taħt is-sentejn. B'mod ġenerali, il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine fit-trabi, tfal u adolexxenti (età ta' bejn 4 xhur sa 18-il sena) huma simili għal dawk osservati fl-adulti.

#### Indeboliment renali

Hemm dejta farmakokinetika limitata disponibbli għal emtricitabine u tenofovir wara l-ghoti flimkien ta' preparazzjonijiet separati jew bħala emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment renali. Il-parametri farmakokinetiċi kienu deċiżi primarjament wara l-ghoti ta' dozi wahedhom ta' 200 mg emtricitabine jew 245 mg tenofovir disoproxil lil individwi mhux infettati b'HIV b'livelli differenti ta' indeboliment renali. Il-grad ta' indeboliment renali kien definit skond il-linja bażi tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl  $> 80$  mL/min; indeboliment hafif b'CrCl = 50-79 mL/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30-49 mL/min u indeboliment sever b'CrCl = 10-29 mL/min).

L-esponiment medju tal-medicina ta' emtricitabine (%CV) żdied minn 12 (25%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  f'individwi b'funzjoni renali normali, għal 20 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , 25 (23%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  u 34 (6%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u sever rispettivament. L-esponiment medju tal-medicina ta' tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  f'individwi b'funzjoni renali normali, għal 3,064 (30%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ , 6,009 (42%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  u 15,985 (45%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  f'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, rispettivament.

Iż-żieda fl-intervall tad-dożaġġ ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali moderata huma mistennija li tirriżulta f'livelli oghla tal-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u livelli aktar baxxi ta'  $C_{\min}$  meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. F'individwi b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) li jeħtieġu d-dijalizi tad-demem, bejn dijalizi u oħra, l-esponimenti tal-medicina tad-dijalizi, żdiedu sostanzjalment fi żmien 72 siegħa għal 53 (19%)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ta' emtricitabine, u matul 48 siegħa għal 42,857 (29%)  $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  ta' tenofovir. Sar studju kliniku żgħir biex jevalwa s-sigurtà, l-attività antivirali u l-farmakokinetika ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' emtricitabine f'pazjenti infettati bl-HIV li kellhom indeboliment renali. Sotto-grupp ta' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi bejn 50 u 60 mL/min, li rċievu dożaġġ ta' darba kuljum, kellhom esponiment oghla ta' 2-4 darbiet aktar għal tenofovir u l-funzjoni renali marret

ghall-agħar.

#### Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' gewx studjati f'individwi b'indeboliment epatiku.

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma' gewx studjati f'individwi li m'humiex infettati bl-HBV, bi gradi diversi ta' insuffiċjenza epatika. B'mod ġenerali il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine f'individwi infettati bl-HBV kienu simili għal dawk f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV.

Doża wahda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil nġhatat lil individwi li ma kienux infettati b'HIV li kellhom indeboliment epatiku fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child Pugh Turcotte (CPT). Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment epatiku, li jissuggerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta'  $C_{max}$  ta' tenofovir u l-valuri ta'  $AUC_{0-\infty}$  kienu ta' 223 (34.8%) ng/mL u 2,050 (50.8%) ng•h/mL rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/mL u 2,310 (43.5%) ng•h/mL f'individwi b'indeboliment epatiku moderat, u 305 (24.8%) ng/mL u 2,740 (44.0%) ng•h/mL f'individwi b'indeboliment epatiku sever.

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

*Emtricitabine*: Tagħrif mhux klinika dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

*Tenofovir disoproxil*: Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika dwar tenofovir disoproxil ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fil-BMD (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti zgħażaġh seħhet f'esponimenti li kienu  $\geq 5$ -darbiet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin hafna wara dożaġġ taħt il-ġilda ( $\geq 40$ -darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajef fit-test UDS f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analisi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinoġenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri m'humiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju tossiku li sar waqt u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

*Kumbinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil*: Studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti li damu xahar jew inqas bil-kumbinazzjoni ta' dawn iż-żewġ komponenti, ma sabu l-ebda taħrix ta' effetti tossikoloġiċi, meta mqabbla ma' studji bil-komponenti separati.

## **6. TAGħRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Pregelatinized starch  
Croscarmellose sodium  
Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Sodium stearyl fumarate  
Stearic acid

#### Kisja b'rita

Hypromellose 5 cp  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Indigo carmine aluminium lake (E132)

### **6.2 Inkompatabbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn

Skadenza wara li jinfetaħ il-flixkun l-ewwel darba: xahar.

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

#### *Folji*

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C  
Ahżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

#### *Flixxun HDPE*

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C  
Żomm il-flixkun magħluq sew sabiex tipprotegi mill-umdità u d-dawl.

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

#### *Folji*

OPA/Alu/PE+DES/ - Folji tal-aluminju  
Daqs tal-pakkett: 28 u 84 pillola miksija b'rita.

#### *Flixxun HDPE*

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu tal-polypropylene b'gel dessikant tas-silika integrat.

Daqs tal-pakkett: 30 pillola miksija b'rita (1 x 30) u 90 pillola miksija b'rita (3 x 30).  
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

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**

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

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

*Folji*

28 pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/001

84 pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/003

*Flixkun*

30 pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/002

90 (3 x 30) pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 april 2017

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNESS II**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET 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 meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

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

### **• Mizuri addizzjonali għat-tnaqqis tar-riskju**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. f'pazienti adulti jingħataw pakkett edukattiv għat-tobba li fih is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u opusku edukattiv xieraq, kif mogħti fid-dettall hawn taħt:



- Oposkolu edukattiv dwar il-kliwi u l-HIV

L-oposkolu edukattiv dwar il-kliwi u l-HIV għandu jkun fih il-messaġġi prinċipali li ġejjin:

- Li hemm riskju miżjud ta' mard tal-kliwi f'pazjenti infettati bl-HIV assoċjat ma' prodotti li fihom tenofovir disoproxil bħal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- Li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandu jintuża biss f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi jekk il-benefiċċji potenzjali huma meqjusin li jissupperaw ir-riskji potenzjali
- Li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma għandux jintuża jekk qed jintużaw fl-istess hin jew jintużaw reċentement prodotti mediċinali nefrotossiċi. Jekk Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jintuża ma' prodotti mediċinali nefrotossiċi, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib skont l-iskeda rakkomandata
- Li l-pazjenti għandhom ikollhom il-funzjoni tal-kliwi tal-linja bażi tagħom ivvalutata qabel jibdew it-terapija bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- L-importanza tal-monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliwi matul it-terapija bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
- L-iskeda rakkomandata għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi b'kunsiderazzjoni tal-preżenza jew in-nuqqas ta' fatturi addizzjonali ta' riskju għal indeboliment tal-kliwi
- Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-slide ruler tat-tnehhija tal-kreatinina

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

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA KARTUNA TA' BARRA/ghal folji u fliexken**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate, jew 136 mg ta' tenofovir).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

*ghal folji:*

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

*ghal fliexken:*

30 pillola miksija b'rita

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita

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

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

*ghal fliexken*

L-iskadenza wara li jinfetah il-flixkun l-ewwel darba: xahar.  
Data tal-ftuh: \_\_\_\_\_

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

*għal folji:*

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Aħzen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

*għal fliexken:*

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

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

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

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

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

*għal folji:*

28 pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/001  
84 pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/003

*għal fliexken:*

30 pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/002  
90 (3 x 30) pillola miksija b'rita: EU/1/17/1182/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

<b>18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</b>
---

PC:

SN:

NN:

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

**FOLJI (OPA/Alu/PE+DES/ - Folji tal-aluminju)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

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

KRKA

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate, jew 136 mg ta' tenofovir).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

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

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP:

L-iskadenza wara li jinfetaħ il-flixkun l-ewwel darba: xahar.

Data tal-ftuħ:

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



Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.  
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

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

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

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot:

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

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

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

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
3. Kif għandek tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u għalxiex jintuza

**Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fih żewġ sustanzi attivi, *emtricitabine* u *tenofovir disoproxil*.** Dawn iż-żewġ sustanzi attivi huma mediċini *antiretrovirali* li jintużaw biex jitrattaw l-infezzjoni ta' l-HIV. Emtricitabine hu *impeditur tan-nucleoside reverse transcriptase* u tenofovir hu *impeditur tan-nucleotide reverse transcriptase*. Madankollu, it-tnejn huma ġeneralment magħrufin bħala NRTIs u jaħdmu billi jinterferixxu mal-ħidma normali ta' enzima (*reverse transcriptase*) li hi essenzjali biex il-virus jirriproduċi.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jintuza għat-trattament tal-infezzjoni tal-Virus tal-Immunodeficijenza Umana 1 (HIV-1),** f'adulti li għandhom 18-il sena u iktar.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandu jintuza dejjem flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV.
- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jista' jingħata minflok emtricitabine u tenofovir disoproxil użati separatament fl-istess dożi.

**Persuni li huma pożittivi għall-HIV xorta jistgħu jgħaddu l-HIV** meta jiehdu din il-medicina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra.

**Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV.** Waqt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inti xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Tihux Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jekk inti allergiku** għal emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil succinate, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

→ **Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.**

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

### Waqf li qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. biex tittratta HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jista' jaffettwa l-kliewi tieghek.** Qabel u waqt it-trattament, it-tabib tieghek jista' jordna testijiet tad-demmi biex ikejjel il-funzjoni tal-kliewi. Ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek marda tal-kliewi, jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi. Jekk ghandek problemi bil-kliewi, it-tabib tieghek jista' jaghtik parir biex tieqaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jew, jekk digà ghandek l-HIV, biex tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. inqas frekwentement. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mhuwiex rakkomandat jekk ghandek mard sever tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijalizi.
- Jistghu jseħhu problemi bl-ghadam (li kultant jirrizultaw fi ksur) minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
- **Kellem lit-tabib tieghek jekk inti qabel kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti infettati bl-HIV li għandhom ukoll mard fil-fwied (li jinkludu epatite kronika B jew Ċ), li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju ogħla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistghu ikunu fatali. Jekk ghandek l-epatite B jew Ċ, it-tabib tieghek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.
- **Kun af l-istat tal-infezzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV) tieghek** qabel tibda tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.. Jekk ghandek HBV, hemm riskju serju ta' problemi tal-fwied meta tieqaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., kemm jekk ghandek l-HIV jew le. Huwa importanti li ma tieqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek: ara sezzjoni 3, *Tieqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.*
- **Kellem lit-tabib tieghek jekk ghandek iktar minn 65 sena.** Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma giex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena.
- **Kellem lit-tabib tieghek jekk inti intolleranti għall-lactose** (ara Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fih lactose aktar 'il quddiem f'din is-sezzjoni).

### Tfal u adolexxenti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. mhuwiex għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt il-18-il sena.

### Mediċini ohra u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.

**Tihux Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.** jekk digà qed tiehu mediċini ohra li fihom il-komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. (emtricitabine u tenofovir disoproxil) jew kwalunkwe mediċina antivirali ohra li fihom tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

**Jekk tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma' mediċini ohra li jistghu jagħmlu ħsara lill-kliewi tieghek:** b'mod speċjali hu importanti li tghid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, li jinkludu

- aminoglycosides (għal infezzjoni batterjali)
- amphotericin B (għal infezzjoni fungali)
- foscarnet (għal infezzjoni virali)
- ganciclovir (għal infezzjoni virali)
- pentamidine (għall-infezzjonijiet)
- vancomycin (għal infezzjoni batterjali)
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer)
- cidofovir (għal infezzjoni virali)
- mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiħ fl-ghadam jew fil-

muskoli)

Jekk qed tiehu mediċina antivirali ohra msejha inibitur tal-protease biex tittratta l-HIV, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-demm biex jimmonitorja mill-qrib il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

**Hu importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu ledipasvir/sofosbuvir biex tittratta infezzjoni bl-epatite Ċ.

**Jekk tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma' mediċini ohra li fihom didanosine (ghat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV):** Li tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma' mediċini antivirali ohra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demm tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli CD4 tiegħek. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demm), li xi kultant tikkawża l-mewt, kienu rrapportati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine, ittiehdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra attentament jekk jagħtikx trattament ta' tenofovir u didanosine.

→ **Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

#### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. ma' ikel u xorb**

- Kull meta possibbli Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandu jittiehed mal-ikel.

#### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

- Għalkemm hemm dejta klinika limitata dwar l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. f'nisra tqal, dan normalment ma jintużax jekk mhux assolutament meħtieġ.
- Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila matul it-trattament bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex tevita li toħroġ tqila.
- Jekk toħroġ tqila jew qed tippjana biex toħroġ tqila, staqsi lit-tabib tiegħek dwar il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-terapija bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għalik u għat-tarbija tiegħek.

Jekk haċċ Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi ohra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom haċċet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.

- **M'għandekx tredda' matul it-trattament bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..** Dan għaliex is-sustanzi attivi f'din il-mediċina jgħaddu għal-ħalib tas-sider uman.
- Jekk inti mara li għandek l-HIV hu rakkomandat li ma treddax, biex tevita li tgħaddi l-virus lit-tarbija mill-ħalib tas-sider.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., **m'għandekx** issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

#### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fih lactose**

Jekk ġejt mġharraf mit-tabib tiegħek li għandek intolleranza għal ċertu tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-

tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fih is-sodju**

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol sodju (23 mg) f'kull doża, essenzjalment huwa 'hieles mis-sodju'.

### **3. Kif għandek tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek.** Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### **Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. hija:**

- **Adulti:** pillola waħda kuljum. Kull meta possibbli, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. għandu jittiehed mal-ikel.

Jekk ikollok xi diffikultà biex tibra', tista' tuża t-tarf ta' kuċċarina biex tfarrak il-pillola. Imbagħad hallat it-trab f'madwar 100 mL (nofs tazza) ilma, meraq tal-laring jew meraq ta' l-gheneb, u ixrob immedjatement.

- **Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tieghek.** Dan biex taċċerta ruhek li l-mediċina tkun effettiva b'mod shih, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tieghek biex tagħmel hekk.
- It-tabib tieghek ser jagħtik riċetta ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra. Jekk jogħgbok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antiretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawk il-mediċini.

Staqsì lit-tabib tieghek jekk għandek kwalunkwe mistoqsijiet dwar kif tevita li tiehu l-HIV jew tipprevjeni li tagħti l-HIV lil persuni oħra.

#### **Jekk tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. aktar milli suppost**

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli mieghek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħadt.

#### **Jekk tinsa tiehu d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

Huwa importanti li ma tinsiex tiehu ebda doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

#### **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Jekk tinduna fi żmien 12-il siegħa** mill-ħin li normalment tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., hu l-pillola preferibbilment mal-ikel malajr kemm jista' jkun, Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- **Jekk tinduna 12-il siegħa jew iżjed wara** l-ħin li normalment tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d., insa d-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun imiss, preferibbilment mal-ikel, fil-ħin tas-soltu.

**Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.,** hu pillola oħra. M'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d..

#### **M'għandekx tiegħaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- **Jekk twaqqaf il-pilloli** jista' jnaqqas l-effettività tat-terapija kontra l-HIV rakkomandata mit-

tabib tieghek.

→ **Tieqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek.**

- **Jekk ghandek infezzjoni tal-epatite B**, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tieghek bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek qabel. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tieghek tmur għall-aġar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tieghek immedjatament** dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja ma' l-epatite B.

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

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

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

**Effetti sekondarji serji possibbli:**

- **Aċidożi lattika** (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demem) hu effett sekondarju rari iżda potenzjalment ta' theddida għall-ħajja. L-aċidożi lattika sseħħ aktar frekwentement fin-nisa, b'mod partikolari jekk għandhom piż żejjed, u f'persuni b'mard tal-fwied. Dawn li ġejjin jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
  - nifs qawwi u mgħaġġel
  - ngħas
  - thossok imdardar (nawsea), tibda tirremetti (rimettar)
  - ugiġh fl-istonku

→ **Jekk tahseb li għandek l-aċidożi lattika, fittex għajnuna medika minnufih.**

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'ċertu pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avanzata (AIDS) u storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'persuni b'sistema immunitarja dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti jistgħu jseħħu immedjatament wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jippermetti l-ġisem jiġġielel l-infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti mingħajr ebda sintomu ovvju.
- **Disturbi awtoimmuni**, meta s-sistema immunitarja tattakka t-tessuti b'saħħithom tal-ġisem, dawn jistgħu jseħħu anke wara li tibda tiehu medicini biex tittratta infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu ta' trattament. Oqgħod attent għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal:
  - dgħufija fil-muskoli
  - dgħufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u li timxi l-fuq lejn it-tronk tal-ġisem
  - palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva

→ **Jekk tinnota dawn jew kwalunkwe sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, fittex għajnuna medika minnufih.**

**Effetti sekondarji possibbli:**

**Effetti sekondarji komuni hafna**

*(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)*

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (nawsea)
- sturdament, uġiġ ta' ras
- raxx
- thossok dgħajjef

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm
- creatine kinase għolja

### **Effetti sekondarji komuni**

*(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)*

- uġiġ, uġiġ fl-istonku
- diffikultà biex torqod, holm anormali
- problemi bid-diġestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel, thossok minfuh, gass fl-istonku
- raxx (fosthom tikek homor jew dabriet xi kultant bl-infafet u nefha tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiċi, hakk, tibdil fil-kulur tal-ġilda li jinkludi l-iskurament fi dbabar tal-ġilda
- reazzjonijiet allergiċi oħrajn, bħal tharhir, nefha jew ikollok il-mejt

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm bojod jista' jagħmlek iktar suxxettibbli għall-infezzjoni)
- zieda ta' triglycerides (aċidi tax-xaham), bile jew zokkor fid-demm
- problemi fil-fwied u fil-frixa

### **Effetti sekondarji mhux komuni**

*(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)*

- uġiġ ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni fil-frixa
- nefha fil-wieċ, xofftejn, ilsien jew grizmejn
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demm homor)
- kollass tal-muskoli, uġiġ jew dgħjufija fil-muskoli li jistgħu jseħħu minhabba hsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- tnaqqis fil-potassium fid-demm
- zieda fil-kreatinina fid-demm tiegħek
- tibdil fl-awrina tiegħek

### **Effetti sekondarji rari**

*(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna)*

- Aċidożi lattika (ara *Effetti sekondarji serji possibbli*)
- fwied xahmi
- sfurija fil-ġilda jew l-għajnejn, hakk, jew uġiġ ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- infjammazzjoni tal-kliewi, tgħaddi hafna awrina u thossok bil-ghatx, falliment tal-kliewi, hsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- trattib tal-ghadam (b'uġiġ fl-ghadam li kultant jirrizulta fi ksur)
- uġiġ fid-dahar ikkawżat minn problemi fil-kliewi

Hsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi tista' tkun assoċjata ma' dizintegrazzjoni tal-muskoli, trattib tal-ghadam (b'uġiġ fl-ghadam li kultant jirrizulta fi ksur), uġiġ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassju jew il-fosfat fid-demm

→ **Jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mniżżla hawn fuq jew kwalunkwe mill-effetti se kondarji jaggravaw**, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhux magħrufa.



- **Problemi tal-ghadam.** Ċertu pazjenti li jiehdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam msejha *osteonekrozi* (mewt tat-tessut tal-ghadam ikkawżat minn telf tal-provvista tad-demmm lill-ghadam). Meta tiegħu din it-tip ta' mediċina għal żmien twil, tiegħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkohol, ikollok sistema immunitarja dgħajfa, u jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:
  - ebusija fil-ġogi
  - uġiġħ fil-ġogi (b'mod speċjali tal-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispalla)
  - diffikultà bil-moviment

→ **Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sintomi kellem lit-tabib tiegħek.**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. Matul it-trattament għall-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u l-glukożju fid-demmm. Dan huwa konness parzjalment ma' titjib fis-saħħa u l-istil tal-ħajja, u kultant fil-każ tal-lipidi tad-demmm mal-mediċini tal-HIV stess. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet għal dawn il-bidliet.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħžen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

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-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

### *Folja*

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

### *Flixxun*

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

L-iskadenza wara li jinfetaħ il-flixxun l-ewwel darba: xahar.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d.**

- Is-sustanzi attivi huma emtricitabine u tenofovir disoproxil.  
Kull pillola fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate jew 136 mg ta' tenofovir).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Il-qalba tal-pillola:* pregelatinized starch, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium stearyl fumarate, stearic acid.
  - Il-kisja tal-pillola:* hypromellose 5 cP, titanium dioxide (E171), macrogol, indigo carmine aluminium lake (E132). Ara sezzjoni 2 "Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. fih il-lattosju".

## **Kif jidher Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. huma blu, ovali, mzaqqin fuq żewġ naħat u b'dimensjonijiet ta' 20 mm x 10 mm

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jiġi f'kaxxa tal-kartun ta' 28 u 84 pillola miksija b'rita f'folji.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka d.d. jiġi wkoll fi fliexken ta' 30 pillola, b'ghatu tal-plastik b' dessikant tas-silika ġel integrat, li jgħin jipproteġi l-pilloli tiegħek. Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartuni ta' barra li fihom fliexkun 2 ta' 30 pillola miksija b'rita u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

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

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

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

### **Manifatturi:**

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

#### **Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

#### **България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

#### **Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

#### **Danmark**

KRKA Sverige AB

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

#### **Malta**

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

#### **Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

#### **Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

#### **Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

#### **Norge**

KRKA Sverige AB

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

#### **Ελλάδα**

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

#### **Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

#### **España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

#### **Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 293 91 80

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Kipa Pharmacal Ltd.  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Consilient Health (UK) Ltd.  
Tel: + 44 (0)203 751 1888

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

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