

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 291.5 mg ta' tenofovir disoproxil phosphate jew 136 mg tenofovir).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, blu, ovali konvessa miż-żewġ naħat mingħajr sinjal imnaqqax li jaqsam il-pillola min-nofs b'qies madwar 19.35 x 9.75 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament għal infezzjoni tal-HIV-1

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva huwa indikat ukoll għat-trattament ta' adolexxenti infettati b'HIV-1, b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' sustanzi ppreferuti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Profilassi ta' qabel l-esponiment (pre-exposure prophylaxis, PrEP)

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva huwa indikat flimkien ma' Prattiki ta' sess aktar sigur għal profilassi ta' qabel l-esponiment sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni tal-HIV-1 miksuba sesswalment f'adulti u adolexxenti f'riskju għoli (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

Pożoloġija

Trattament tal-HIV fl-adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar, u li jiżnu tal-anqas 35 kg
Pillola waħda, darba kuljum.

Prevenzjoni tal-HIV fl-adulti u adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar, u li jiżnu tal-anqas 35 kg
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' wieħed mill-komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tinqabeż fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittiehed is-soltu, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jittiehed kemm jista' jkun malajr u l-iskeda tad-dożaġġ normali titkompla. Jekk doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tinqabeż b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin 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 Zentiva, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk isehh rimettar iktar minn siegħa wara li jkun ittiehed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tiżdied f'individwi b'disfunzjoni renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Adulti b'indeboliment tal-kliwi

Emtricitabine/tenofovir għandu jintuża biss f'individwi bi tneħhija 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: Doži rakkomandati f'adulti b'indeboliment tal-kliwi

	Trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1	Profilassi ta' qabel l-esponiment
Indeboliment tal-kliwi hafif (CrCl 50-80 mL/min)	Dejta limitata minn studji kliniċi tappoġġja doża ta' darba kuljum (ara sezzjoni 4.4).	Dejta limitata minn studji kliniċi tappoġġja doża ta' darba kuljum f'individwi mhux infettati bl-HIV-1 b'CrCl 60-80 mL/min. L-użu f'individwi mhux infettati bl-HIV-1 b'CrCl < 60 mL/min mhux rakkomandat minhabba li ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).
Indeboliment tal-kliwi moderat (CrCl 30-49 mL/min)	L-għoti kull 48 siegħa huwa rakkomandat fuq il-baži 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).	Mhux rakkomandat għall-użu f'din il-popolazzjoni.
Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (CrCl < 30 mL/min) u fuq l-embedijalizi	Mhux rakkomandat għaliex ma jistax jinkiseb it-tnaqqis fid-doża xieraq bil-pillola kombinata.	Mhux rakkomandat għall-użu f'din il-popolazzjoni.

Pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi

Mhux rakkomandat għall-użu f'individwi li għadhom m'għalqux it 18-il sena b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal taħt l-età ta' 12-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 Zentiva jittiehed mal-ikel. Il-pillola miksija b'rita tista' tinħall f'madwar 100 mL ta' ilma, meraq tal-laring jew meraq ta' l-għeneb u għandha tittiehed immedjatament.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

L-użu għal profilassi ta' qabel l-esponiment f'individwi bi stat tal-HIV-1 mhux magħruf jew pożittiv.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

Strateġija globali għall-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhux dejjem huwa effettiv fil-prevenzjoni tat-teħid tal-HIV-1. Iż-żmien sal-bidu tal-protezzjoni wara li jinbada emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux magħruf.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jintuża biss għal profilassi ta' qabel l-esponiment bħala parti minn strateġija globali għall-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1 li tinkludi l-użu ta' mizuri ta' prevenzjoni oħrajn tal-HIV-1 (eż. l-użu konsistenti u korrett ta' kondoms, l-għarfien tal-istat tal-HIV-1, l-ittestjar regolari għal infezzjonijiet oħra trasmessi sesswalment).

Riskju ta' reżistenza b'infezzjoni tal-HIV-1 mhux skoperta

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jintuża biss biex inaqqas ir-riskju li tittiehed l-HIV-1 f'individwi li huma kkonfermati li huma negattivi għall-HIV (ara sezzjoni 4.3). L-individwi għandhom jiġu kkonfermati mill-ġdid li huma negattivi għall-HIV f'intervalli frekwenti (eż. mill-inqas kull 3 xhur) bl-użu ta' test ta' antiġenu/antikorp kombinat waqt it-teħid ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għal profilassi ta' qabel l-esponiment.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva waħdu mhux kors komplut għat-trattament tal-HIV-1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza tal-HIV-1 feġġew f'individwi b'infezzjoni tal-HIV-1 mhux skoperta li jkunu qed jiehdu emtricitabine/tenofovir disoproxil waħdu.

Jekk ikun hemm preżenti sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni virali akuta u huma ssuspettati esponimenti riċenti (< 1 xahar) għall-HIV-1, l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

għandu jiġi ttardjat mill-inqas għal xahar u l-istat tal-HIV-1 ikkonfermat mill-gdid qabel ma Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jinbeda għal profilassi ta' qabel l-esponiment.

L-importanza tal-aderenza

L-effettività ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tnaqqis tar-riskju li jittiehed l-HIV-1 hija kkorrelata sew mal-aderenza kif muri mil-livelli tal-medicina mkejla fid-demmi (ara sezzjoni 5.1). Individwi mhux infettati bl-HIV-1 għandhom jingħataw parir f' intervalli frekwenti biex jaderixxu b' mod strett mal-iskeda ta' dożaġġ ta' kuljum rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għal profilassi ta' qabel l-esponiment f' pazjenti b' infezzjoni tal-HBV jew HCV għadhom ma ġewx determinati s'issa.

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 medicinali. Ara wkoll taht L-użu ma' ledipasvir u sofosbuvir jew sofosbuvir u velpatasvir hawn taht.

Tenofovir disoproxil huwa indikat għat-trattament tal-HBV u emtricitabine wera attività kontra l-HBV fi studji farmakodinamiċi iżda 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 Zentiva f' pazjenti infettati bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' aggravamenti akuti severi tal-epatite. Pazjenti infettati bl-HBV li jwaqqfu Emtricitabine/tenofovir disoproxil Zentiva 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 avanzata 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 ġiet studjata f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied. Fuq il-bażi tal-metaboliżmu epatiku minimu u r-rotta ta' eliminazzjoni tal-kliewi għal emtricitabine, huwa improbabli li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża għal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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' anomalitajiet 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' hawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati.

Effetti fuq il-kliewi u l-għadam fl-adulti

Effetti fuq il-kliewi

Emtricitabine u tenofovir huma eliminati primarjament mill-kliewi b' kombinazzjoni ta' filtrazzjoni glomerulari u tnixxija tubulari attiva. Insuffiċjenza tal-kliewi, indeboliment tal-kliewi, żieda fil-

kreatinina, ipofosfatemija u tubulopatija prossimali (inkluża s-sindrome ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ tal-kliewi

Qabel ma jinbeda Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1 jew għall-użu fil-profilassi ta' qabel l-esponiment, huwa rakkomandat li t-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkalkulata fl-individwi kollha.

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

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

Ġestjoni tal-kliewi f'pazjenti infettati bl-HIV-1

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, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet 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 Zentiva f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina mnaqqsa 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 Zentiva għandha titqies ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliewi meta ma tkun giet identifikata l-ebda kawża oħra.

Is-sikurezza tal-kliewi bi Emtricitabine/tenofovir disoproxil giet studjata biss sa livell limitat hafna f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'funzjoni tal-kliewi 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). Deġta 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 rċevew tenofovir disoproxil flimkien ma' emtricitabine kull 24 siegħa kellhom esponiment 2 4 darbiet oġhla għal tenofovir u aggravament tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, valutazzjoni attenta tal-benefiċċji u r-riskji hija meħtieġa meta Emtricitabine/tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva b'intervall imdewwem bejn id-doži. L-użu ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil Zentiva mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) u f'pazjenti li jeħtieġu emodjalizi għaliex ma jistax jinkiseb it-tnaqqis fid-doża xieraq bil-pillola kombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Ġestjoni tal-kliewi fi profilassi ta' qabel l-esponiment

Emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'individwi mhux infettati bl-HIV-1 bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 60 mL/min u għalhekk mhux rakkomandat għall-użu f'din il-popolazzjoni. Jekk il-phosphate fis-serum huwa < 1.5 mg/dL (0.48 mmol/L) jew it-tneħħija tal-kreatinina tonqos għal < 60 mL/min fi kwalunkwe individwu li jirċievi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għal profilassi ta' qabel l-esponiment, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm, il-potassium fid-demm u l-glukożju fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Għandha titqies l-interruzzjoni tal-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva f'individwi li t-tneħħija tal-kreatinina tagħhom tkun naqset għal < 60 mL/min jew bi tnaqqis fil-phosphate fis-serum għal < 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L). L-interruzzjoni tal-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandha titqies ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliewi meta ma tkun giet identifikata l-ebda kawża oħra.

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalacċja li jistgħu jidhru bħala wġiġh persistenti jew li qed jaggrava fl-għadam, u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, *bone mineral density*).

Jekk ikunu ssuspettati jew jinstabu anormalitajiet fl-għadam għandu jinkiseb parir xieraq.

Trattament tal-infezzjoni bl-HIV-1

Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimġha (GS-99-903) li qabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti li qatt ma ngħataw antiretrovirali qabel, tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinla tad-dahar kien osservat fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinla tad-dahar u bidliet fil-bijomarkaturi tal-għadam mil-linja bażi kienu ikbar b'mod sinifikanti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimġha 144. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kien ikbar b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa ġimġha 96. Madankollu, ma kien hemm l-ebda riskju miżjud ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament sinifikanti wara 144 ġimġha f'dan l-istudju.

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 imsahħa. B'mod globali, minhabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' *data* fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-sahħa tal-għadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet ta' trattament alternattivi għandhom jitqiesu f'pazjenti bl-osteoporozzi li huma f'riskju għoli ta' ksur.

Profilassi ta' qabel l-esponiment

Fi studji kliniċi ta' individwi mhux infettati bl-HIV-1, kien osservat tnaqqis żgħir fil-BMD. Fi studju ta' 498 raġel, il-bidliet medji mil-linja bażi għal ġimġha 24 fil-BMD varjaw minn 0.4% sa 1.0% fil-ġenbejn, is-sinla tad-dahar, l-għonq femorali u t-trokanter fl-irġiel li ngħataw profilassi ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil kuljum (n = 247) kontra placebo (n = 251).

Effetti fuq il-kliewi u l-għadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzi marbuta mal-effetti fit-tul fuq il-kliewi u l-għadam ta' tenofovir disoproxil matul it-trattament tal-infezzjoni bl-HIV-1 fil-popolazzjoni pedjatrika u l-effetti fit-tul fuq il-kliewi u l-għadam ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil meta jintuża għal profilassi ta' qabel l-esponiment f'adolessenti mhux infettati (ara sezzjoni 5.1). Barra minn hekk, ir-riversibilità ta' tossicità tal-kliewi wara l-waqfien ta' tenofovir disoproxil għat-trattament tal-HIV-1 jew wara waqfien ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għal profilassi ta' qabel l-esponiment ma tistax tiġi aċċertata kompletament.

Huwa rakkomandant approċċ multidixxiplinarju sabiex jiġi evalwat il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tal-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV-1 jew għal profilassi ta' qabel l-esponiment, tittiehed deċiżjoni dwar il-monitoraġġ waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni meta għandu jieqaf it-trattament) u jitqies il-bżonn ta' supplimentazzjoni skont kull każ.

Meta jintuża Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għal profilassi ta' qabel l-esponiment, l-individwi għandhom jiġu evalwati mill-ġdid f'kull zjara biex jiġi żgurat jekk dawn ikunux għadhom f'riskju għoli ta' infezzjoni bl-HIV-1. Ir-riskju ta' infezzjoni bl-HIV-1 għandu jkun ibbilanċjat mal-potenzjal ta' effetti fuq il-kliewi u l-għadam b'użu fit-tul ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Effetti fuq il-kliewi

Reazzjonijiet avversi fuq il-kliewi konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 bejn l-etajiet ta' sentejn sa < 12 il sena fl-istudju kliniku GS US 104 0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1)

Monitoraġġ tal-kliewi

Il-funzjoni tal-kliewi (it-tneħħija tal-kreatinina u l-fosfat fis-serum) għandha tiġi evalwata qabel il-bidu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għat-trattament tal-HIV-1 jew għall-profilassi ta' qabel l-esponiment, u għandha tiġi mmonitorjata waqt l-użu bħal fl-adulti (ara hawn fuq).

Gestjoni tal-kliewi

Jekk il-fosfat fis-serum jiġi kkonfermat li hu < 3.0 mg/dL (0.96 mmol/L) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi emtricitabine/tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, b'kejl li jinkludi l-glukożju fid-demm, potassju fid-demm u konċentrazzjonijiet tal-glukożju fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk anormalitajiet renali huma suspettati jew osservati, allura konsultazzjoni ma' nefrologista għandha tiġi kkunsidrata għall-waqfien tal-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Il-waqfien tal-użu ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi kkunsidrat ukoll f'każ ta' funzjoni renali progressiva li tmur għall-aġġar, meta l-ebda kawża oħra ma tkun giet identifikata.

L-għoti flimkien u riskju ta' tossiċità tal-kliewi

L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw bħal fl-adulti (ara l-Għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra hawn isfel).

Indeboliment tal-kliewi

L-użu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux rakkomandat f'individwi li għadhom m'għalqux it-18-il sena b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment tal-kliewi waqt l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Effetti tal-għadam

L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jikkaguna tnaqqis fil-BMD. L-effetti ta' bidliet marbuta ma' tenofovir disoproxil fil-BMD fuq is-saħħa tal-għadam għal tul ta' żmien u r-riskju ta' ksur fil-futur mhumiex ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jiġu osservati jew issuspettati anormalitajiet tal-għadam waqt l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fi kwalunkwe pazjent pedjatriku, għandu jkun hemm konsultazzjoni ma' endokronologista u/jew nefrologista.

Il-parametri tal-piż u metabolici

Żieda fil-piż u fil-livell tal-lipidi u l-glukożju fid-demm jistgħu jsehhu 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-demm issir referenza għal linji gwida stabbiliti dwar it-trattament tal-HIV. 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, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru 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 partikulari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f' nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficjenza 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 f'it gimgħat 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 u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti infettati bl-HIV-1 li jirċievu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' l-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġhla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avvanzat 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-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandux jintuza jekk qed jintuza fl-istess hin jew reċentement intuza prodott mediċinali nefrotossiku (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu flimkien ma' aġenti nefrotossiċi ma jistax jiġi evitat, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata kull gimgħa.

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

Riskju oġhla ta' indeboliment tal-kliewi kien irrappurtat f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li jingħataw tenofovir disoproxil flimkien ma' ritonavir jew impeditur tal-protease msahħaħ b'cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi huwa meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'fatturi tar-riskju tal-kliewi, l-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur tal-protease imsaħħaħ għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva m'għandux jingħata flimkien ma' adefovir dipivoxil.

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

L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine
L-ghoti flimkien mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

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 mogħti 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 Zentiva jingħata ma' tielet analogu tan-nucleosides.

Anzjani

Emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' għie x 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 Zentiva jingħata lil persuni anzjani.

Eċċipjenti

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Minhabba li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fih emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li għet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' sseħħ b'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti. Il-farmakokinetika fl-istat fiss ta' emtricitabine u tenofovir ma' kinitx affettwata meta emtricitabine u tenofovir disoproxil ngħataw flimkien meta mqabbla ma' kull prodott mediċinali meta ngħata waħdu. 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 rakkomandat

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

Didanosine

L-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2).

Prodotti medicinali eliminati mill-kliewi

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

L-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiehed prodott medicinali 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 oħra

Interazzjonijiet bejn Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u l-komponenti individwal(i) tiegħu u prodott medicinali 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ul-komponent(i) individwali tiegħu u prodott medicinali oħra

Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-medicina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir / ritonavir / tenofovir disoproxil (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 għal – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 għal – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 għal – ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet 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 _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet 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.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Lopinavir / ritonavir / tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d. / 100 mg b.i.d / 245 mg q.d.)	Lopinavir/ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 għal ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 għal ↑ 66)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhah reazzjonijiet 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.	
NRTIs		
Didanosine / tenofovir disoproxil	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40 60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	L-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Didanosine/emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-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 ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jġifieri attiv). Dożagġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Lamivudine/tenofovir disoproxil	<p>Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% għal ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 għal ↓ 12) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 għal ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 għal ↑ 108) C_{min}: NC</p>	Lamivudine u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).
Efavirenz/tenofovir disoproxil	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 għal ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 għal ↑ 2) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 għal ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 għal ↑ 22) C_{min}: NC</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz mhu meħtieġ.
ANTIINFETTIVI		
Aġenti antivirali tal-virus tal-epatite B (HBV)		
Adefovir dipivoxil /tenofovir disoproxil	<p>Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 għal ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 għal ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 għal ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 għal ↑ 6) C_{min}: NC</p>	Adefovir dipivoxil u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite Ċ (HCV)		
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.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑96% (↑74 għal ↑121) C_{max}: ↑68% (↑54 għal ↑84) C_{min}: ↑118% (↑91 għal ↑150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 għal ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 għal ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 għal ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 għal ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 għal ↑ 57)</p>	<p>Żieda fil-koncentrazzjoni 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.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).</p> <p>Żieda fil-koncentrazzjoni 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.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).</p>

<p align="center">Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</p>	<p align="center">Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)</p>	<p align="center">Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</p>
<p>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.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 għal ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 għal ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 għal ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 għal ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 għal ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 għal ↑ 70)</p>	<p>Żieda fil-koncentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess ħin 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.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 għal ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 għal ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 għal ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 għal ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 għal ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 għal ↑ 197)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħah reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 għal ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 għal ↑ 110)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabine/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 sa ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 sa ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 sa ↑ 126)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabine/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 sa ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 sa ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 sa ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 sa ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 sa ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 sa ↑ 44)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 sa ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 sa ↑ 48)</p>	<p>Żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess ħin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess ħin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 sa ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 sa ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 sa ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat.
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 sa ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 sa ↑ 1) C_{min}: NC</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ribavirin mhu meħtieġ.
Aġenti antivirali għall-virus tal-herpes		
Famciclovir/Emtricitabine	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 sa ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 sa ↑ 11) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 sa ↑ 1) C_{min}: NC</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' famciclovir mhu meħtieġ.
Antimikobatterjali		
Rifampicin /Tenofovir disoproxil	<p>Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 sa ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 sa ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 sa ↓ 9)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
KONTRACETTIVI ORALI		
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 sa ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 sa ↑ 24) C _{min} : NC Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 sa ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 sa ↑ 6)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl oestradiol mhu meħtieġ.
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 sa ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 sa ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 sa ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 sa ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 sa ↑ 27) C _{min} : NC	L-edba aġġustament fid-doża ta' tacrolimus mhu meħtieġ.
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI		
Methadone/Tenofovir disoproxil	Methadone: AUC: ↑ 5% (↓ 2 sa ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 sa ↑ 14) C _{min} : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' methadone mhu meħtieġ.

NC = mhux ikkalkulat (not calculated).

N/A = mhux applikabbli (not applicable).

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

² Il-metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

³ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 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'animali dwar emtricitabine u tenofovir disoproxil ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jista jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih

Treddiġh

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 Zentiva m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

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

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effett ta' emtricitabine / tenofovir disoproxil fil-bniedem. Studji f'animali 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

Infezzjoni tal-HIV-1

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-tqalligħ (12%) u d-dijarea (7%) fi studju kliniku open-label u randomised fl-adulti (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 oħra.

Profilassi ta' qabel l-esponiment

L-ebda reazzjoni avversa ġdida għal emtricitabine/tenofovir disoproxil ma kienet identifikata minn żewġ studji każwali, bi placebo bħala kontroll (iPrEx, Partners PrEP) li fihom 2,830 adult mhux infettat bl-HIV-1 ingħataw emtricitabine/tenofovir disoproxil darba kuljum għal profilassi ta' qabel l-esponiment. Il-pazjenti kienu segwiti għal żmien medjan ta' 71 ġimgħa u 87 ġimgħa, rispettivament. Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti rrapportata fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fl-istudju iPrEx kienet uġiġħ ta' ras (1%).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li kienu mill-inqas possibbilment relatati mat-trattament bil-komponenti ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil Zentiva, li deheru 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 taht, skont il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skont il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), 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' emtricitabine / tenofovir disoproxil ibbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		
<i>Komuni</i>	newtropsenja	
<i>Mhux komuni</i>	anemija ²	
Disturbi fis-sistema immuni		
<i>Komuni</i>	reazzjoni allergika	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
<i>Komuni hafna</i>		ipofosfatimja ¹
<i>Komuni</i>	iperqliċemija, ipertrigliċeridimija	
<i>Mhux komuni</i>		ipokalimja ¹
<i>Rari</i>		aċidożi lattika
Disturbi psikjatriċi		
<i>Komuni</i>	nuqqas ta' rqaq, ħolm anormali	
Disturbi fis-sistema nervuża		
<i>Komuni hafna</i>	uġiġħ ta' ras	sturdament
<i>Komuni</i>	sturdament	uġiġħ ta' ras
Disturbi gastro-intestinali		
<i>Komuni hafna</i>	dijarea, tqalligh	dijarea, rimettar, tqalligh
<i>Komuni</i>	amylase għoli li jinkludi amylase pankreatika għolja, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġiġħ addominali, dispepsja	uġiġħ addominali, nefha addominali, gass fl-istonku
<i>Mhux komuni</i>		pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
<i>Komuni</i>	aspartate aminotransferase (AST) fis- serum għolja u/jew alanine aminotransferase (ALT) fis-serum għolja, iperbilirubinimja	żieda fit-transaminases
<i>Rari</i>		stejatożi epatika, epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
<i>Komuni hafna</i>		raxx
<i>Komuni</i>	raxx vesikulobullożu, raxx bil-ponot, raxx makulari bl-imfafet, raxx, ħakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil- pigmentazzjoni) ²	
<i>Mhux komuni</i>	anġjoedema ³	
<i>Rari</i>		anġjoedema

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
<i>Komuni ħafna</i>	creatine kinase għolja	
<i>Mhux komuni</i>		rabdomijolosi ¹ , dghjufija fil-muskoli ¹
<i>Rari</i>		osteomalaċġa (li tidher bħala wġiġh fl-għadam u li b' mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,3} , mijopatija ¹
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		
<i>Mhux komuni</i>		żieda fil-kreatinina, proteinurja, tubulopatija renali prossimali sindromeli jinkludi s-sindromu ta' Fanconi
<i>Rari</i>		kollass tal-kliewi (akut u kroniku), nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ³ , dijabete insipidus nefroġenika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
<i>Komuni ħafna</i>		astenja
<i>Komuni</i>	uġiġh, astenja	

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

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

³ 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 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-tneħħija 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, marda ta' l-HIV li jkun fi stadju avanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossiċi fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidożi lattika

Ġew irrappurtati każijiet ta' aċidożi lattika b' tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreddisponu bħal pazjenti b' marda mhux

kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju 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' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu 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 avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi marbuta ma' emtricitabine hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba minn tliet studji pedjatriċi (n = 169) fejn pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV li qatt ma kienu ħadu kura qabel (n = 123) u daww b'esperjenza bil-kura bejn l-etajiet ta' 4 xhur sa 18-il sena kienu ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra. Minbarra r-reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-adulti, anemija (9.5%) u telf ta' kulur tal-ġilda (31.8%) ġew osservati fi frekwenza aktar komuni fil-provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi milli f'adulti (ara sezzjoni 4.8, Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi).

L-evalwazzjoni ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil hija bbażata fuq żewġ provi randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjent pedjatriku infettat bl-HIV-1 (bejn l-etajiet ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċeew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew placebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċeew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' daww osservati fl-istudji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8, Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'adolesxenti infettati b'HIV-1 (bejn l-etajiet ta' 12 il sena sa < 18-il sena), il-punteġġi Z tal-BMD osservati f'individwi li rċeew tenofovir disoproxil kien inqas minn daww osservati f'individwi li rċeew placebo. Fi tfal infettati b'HIV-1 (bejn l-etajiet ta' sentejn sa 15 il sena), il-punteġġi Z tal-BMD f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kien inqas minn daww osservati f'individwi li baqgħu fil-kors tal-kura tagħhom bi stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fl-istudju GS-US-104-0352, 89 pazjent pedjatriku infettat bl-HIV-1 b'eta medjana ta' 7 snin (firxa bejn sentejn sa 15 il sena) kienu esposti għal tenofovir disoproxil għal medjan ta' 331 ġimgħa. Tmienja mid-89 pazjent (9.0%) waqqfu l-mediċina tal-istudju minħabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom valuri stmati tar-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR – glomerular filtration rate) ta' bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fost dawn, 3 pazjenti esperjenzaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat waqt it-terapija li tġieb wara li tenofovir disoproxil twaqqaf.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Individwi b'indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat fi kwalunkwe adulti b'indeboliment renali li jkunu qed jirċievu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex rakkomandat f'individwi li għadhom m'għalqux it-18-il sena b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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, zieda fl-AST u l-ALT seħhet iżjed ta' spiss milli fil-popolazzjoni ġenerali infettata bl-HIV.

Epatite li tmur għall-aġħar wara t-twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati bl-HBV, seħhet 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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' **rappurtar nazzjonali imnizzla 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' dijaliżi tad-demem. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijaliżi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, KodiċiATC: 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) ta' adenosine monophosphate. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir għandhom attività li hi speċifika għall-virus ta' l-immunodeficienza 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 sinergistika dehret bil-kumbinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir in vitro. Żidiet ma' l-effetti sinergistiċi dehru fi studji kombinati b'impedituri tal-protease, u b'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 minħabba 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.

In vivo – trattament 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 Exact ta' Fisher li qabel 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.

In vivo - Profilassi ta' qabel l-esponiment

Kampjuni tal-plażma minn 2 studji kliniċi ta' individwi mhux infettati bl-HIV-1, iPrEx u Partners PrEP, kienu analizzati għal 4 varjanti tal-HIV-1 li jesprimu sostituzzjonijiet tal-aċidi amminiċi (jiġifieri K65R, K70E, M184V, u M184I) li potenzjalment jikkonferixxu reżistenza għal tenofovir jew emtricitabine. Fl-istudju kliniku iPrEx, l-ebda wiehed mill-varjanti tal-HIV-1 li jesprimu K65R, K70E, M184V, jew M184I ma kienu skoperti fiż-żmien tas-serokonverżjoni fost individwi li infettaw ruħhom bl-HIV-1 wara li rreġistraw fl-istudju. Fi 3 minn 10 individwi li kellhom infezzjoni akuta tal-HIV meta rreġistraw fl-istudju, kienu skoperti l-mutazzjonijiet M184I u M184V fl-HIV ta' 2 minn 2 individwi fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil u 1 minn 8 individwi fil-grupp tal-placebo.

Fl-istudju kliniku Partners PrEP, l-ebda varjant tal-HIV-1 li jesprimu K65R, K70E, M184V, jew M184I ma kienu skoperti fiż-żmien tas-serokonverżjoni fost individwi li ġew infettati bl-HIV-1 waqt l-istudju. Fi 2 minn 14-il individwu li kellhom infezzjoni akuta tal-HIV meta rreġistraw mal-istudju, il-mutazzjoni K65R kienet skoperta fl-HIV ta' 1 minn 5 individwi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil 245 mg u l-mutazzjoni M184V (assoċjata mar-reżistenza għal emtricitabine) kienet skoperta fl-HIV ta' 1 minn 3 suġġetti fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Dejta klinika

Trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1

Fi studju kliniku open-label u randomised (GS 01 934), pazjenti adulti 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 ġimgħa 96 sa ġimgħa 144. Fil-linja bażi, il-gruppi randomised kellhom medjan simili ta' l-RNA tal-HIV-1 tal-plażma (5.02 u 5.00 log₁₀ kopja/mL u ta' l- għadd tas-CD4 (233 u 241 ċelluli/mm³). Ir-riżultat aħhari ta' l-effikaċja primarja għal dan l-istudju kien li ġew ottenuti u miżmuma konċentrazzjonijiet ikkonfermati tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 kopja/mL fuq perjodu ta' 48 ġimgħa. L-analiżi ta' l-effikaċja sekondarja fuq perjodu ta' 144 ġimgħa 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 aħhari primarju wara 48 ġimgħa 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 aħhari sekondarju wara 144 ġimgħa hi pprezentata wkoll f'Tabella 4.

Tabella 4: Informazzjoni dwar l-effikaċja wara 48 u 144 ġimgħa minn istudju 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

	GS-01-934 Kura għal 48 ġimgħa		GS-01-934 Kura għal 144 ġimgħa	
	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**	
% ta' 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 ³)	+190	+158	+312	+271
Valur p	0.002 ^a		0.089 ^a	
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 ġimgħa 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 = Ħin sa nuqqas ta' respons virologiku

^a Test ta' Van Elteren

Fi studju kliniku *randomised* (M02-418), 190 pazjent adult li qatt ma' kienu hađu terapija antiretrovirali, kienu ttrattati darba kuljum b'emtricitabine u tenofovir disoproxil flimkien ma' lopinavir/ritonavir mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fil-ġimgħa 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-ċelluli CD4 mil-linja baži kien ta' +185 ċelluli/mm³ u +196 ċelluli/mm³ 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 log₁₀ jew tnaqqis ta' 4 sa 5 log₁₀, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

Profilassi ta' qabel l-esponiment

L-istudju iPrEx (CO-US-104-0288) evalwa emtricitabine/tenofovir disoproxil jew placebo f'2,499 raġel (jew mara transesswali) mhux infettat bl-HIV li jkollhom sess mal-irġiel u li kienu meqjusin f'riskju għoli għal infezzjoni tal-HIV. L-individwi kienu segwiti għal 4,237 sena ta' persuna. Il-karatteristiċi fil-linja baži huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 5.

Tabella 5: Popolazzjoni tal-istudju mill-istudju CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabine/ tenofovir disoproxil (n = 1251)
Età (Snin), Medja (SD)	27 (8.5)	27 (8.6)
Razza, N (%)		
Amerikani Suwed/Afro-Amerikani	97 (8)	117 (9)
Bojod	208 (17)	223 (18)
Imħalltin/Oħrajn	878 (70)	849 (68)
Asjatiċi	65 (5)	62 (5)
Etniċità Ispanika/Latina, N (%)	906 (73)	900 (72)
Fatturi ta' Riskju Sesswali fl-Iskrinjar		
Numru ta' Sieħba fit-12-il Ġimgħa ta' Qabel, Medja (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI fit-12-il Ġimgħa ta' Qabel, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI ma' Sieħeb bl-HIV+ (jew stat mhux magħruf) fis-6 Xhur ta' Qabel, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Involuti f'Sess Transazzjonali fl-Aħħar 6 Xhur, N (%)	510 (41)	517 (41)
Sieħeb Magħruf li Għandu l-HIV+ fl-Aħħar 6 Xhur, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreattività tas-Sifilide, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infezzjoni tat-Tip 2 tal-Virus tas-Serum Herpes Simplex, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pożittiv għal Esterase Lewkoċiti fl-Awrina, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = att sesswali anali riċettiv u mhux protett

L-inċidenzi ta' serokonverżjoni tal-HIV globalment u fis-sottosett (li rrapportaw att sesswali anali riċettiv u mhux protett) huma murija fit-Tabella 6. L-effikaċja kienet korrelata hafna mal-aderenza kif ivvalutata mill-iskoperta ta' livelli tal-medicina fil-plażma jew intracellulari fi studju ta' kontroll fuq każijiet (Tabella 7).

Tabella 6: Effikaċja fl-istudju CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtricitabine/ tenofovir disoproxil	Valur p^{a, b}
Analizi mITT			
Serokonverżjonijiet / N	83 / 1217	48 / 1224	0.002

	Plaċebo	Emtricitabine/ tenofovir disoproxil	Valur p ^{a, b}
Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI Fi Żmien 12-il Ġimgha Qabel l-Iskrinjar, Analizi mITT			
Serokonverżjonijiet / N	72 / 753	34 / 732	0.0349
Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a Valuri P skont il-logrank test. Il-valuri P għal URAI jirreferu għall-ipotesi negattiva li l-effikaċja varjat bejn l-istrati tas-sottogruppi (URAI, l-ebda URAI).

^b Tnaqqis fir-riskju relattiv ikkalkulat għal mITT fuq il-bażi ta' serkonverżjoni incidentali, jiġifieri, li sehhiet wara l-linja bażi permezz tal-ewwel żjara ta' wara t-trattament (madwar xahar wara li nġhatat l-aħħar mediċina tal-istudju).

Tabella 7: L-effikaċja u l-aderenza fl-istudju CO-US-104-0288 (iPrEx, analizi b'kontroll ta' każijiet imqabbla)

Koorti	Mediċina Misjuba	Mediċina Mhux Misjuba	Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI b'żewġ lati) ^a
Individwi Pożittivi għall-HIV	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Individwi bil-Kontroll Imqabbel Negattivi għall-HIV	63 (44%)	81 (56%)	—

^a It-tnaqqis fir-riskju relattiv ikkalkulat fuq l-inċidenza ta' serokonverżjoni (wara l-linja bażi) minn perjodu ta' trattament double-blind u matul il-perjodu ta' segwitu ta' 8 ġimghat. Huma biss il-kampjuni minn individwi magħzula b'mod każwali għal emtricitabine/tenofovir disoproxil li kienu evalwati għal livelli misjuba ta' tenofovir disoproxil-DP fil-plażma jew intraċellulari.

L-istudju kliniku Partners PrEP (CO-US-104-0380) evalwa emtricitabine/tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil 245 mg, jew plaċebo f'4,758 individwu mhux infettati bl-HIV mill-Kenja jew l-Uganda f'koppji eterosesswali serodiskordanti. L-individwi kienu segwiti għal 7,830 sena ta' persuna. Il-karatteristiċi tal-linja bażi huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8: Popolazzjoni tal-istudju mill-istudju CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Plaċebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabine/ tenofovir disoproxil (n = 1579)
Età (Snin), Medjana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sess, N (%)			
Raġel	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Mara	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Karatteristiċi Prinċipali tal-Koppja, N (%) jew Medjana (Q1, Q3)			
Miżżewweġ mas-sieheb tal-istudju	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Ilu snin jgħix mas-sieheb tal-istudju	7.1 (3.0, 14.0)	7.0 (3.0, 13.5)	7.1 (3.0, 14.0)
Ilu snin jaf bl-istat diskordanti	0.4 (0.1, 2.0)	0.5 (0.1, 2.0)	0.4 (0.1, 2.0)

L-inċidenza ta' serokonverżjoni tal-HIV hija murija fit-Tabella 9. Ir-rata ta' serokonverżjoni tal-HIV-1 fl-irġiel kienet 0.24/100 sena ta' persuna tal-esponent ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil u r-rata ta' serokonverżjoni tal-HIV-1 fin-nisa kienet 0.95/100 sena ta' persuna tal-esponent ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-effikaċja kienet korrelata sew mal-aderenza kif ivvalutat mill-iskoperta ta' livelli tal-mediċina fil-plażma jew intraċellulari u kienet ogħla fost il-partecipanti tal-istudju sekondarju li rċewew konsulenza dwar l-aderenza attiva u kif muri fit-Tabella 10.

Tabella 9: Effikaċja fl-istudju CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Plaċebo	Tenofovir disoproxil 245 mg	Emtricitabine/tenofovir disoproxil
Serokonverżjonijiet / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Inċidenza kull 100 snin ta' persuna (95% CI)	1.99 (1.49, 2.62)	0.65 (0.38, 1.05)	0.50 (0.27, 0.85)
Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Tnaqqis fir-riskju relattiv ikkalkulat għal koorti tal-mITT ibbażat fuq serokonverżjoni inċidentali (wara l-linja bażi). It-tqabbil għall-gruppi tal-istudju attivi sar kontra plaċebo.

Tabella 10: Effikaċja u aderenza fl-istudju CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Kwantifikazzjoni tal-Medicina tal-Istudju	Numru b'Tenofovir Skopert /Kampjuni Totali (%)		Stima tar-Riskju għall-Protezzjoni mill-HIV-1: Skoperta Kontra Ebda Skoperta ta' Tenofovir	
	Każ	Koorti	Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI)	valur p
Grupp tal-FTC/tenofovir disoproxil ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0.002
Grupp ta' tenofovir disoproxil ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0.001
Studju Sekondarju tal-Aderenza	Parteċipanti tal-Istudju Sekondarju tal-Aderenza^b		Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI)	valur p
	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg + Emtricitabine/tenofovir disoproxil		
Serokonverżjonijiet / N ^b	14 / 404 (3.5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0.001

^a 'Każ' = serokonvertitur tal-HIV; 'Koorti' = 100 individwu magħżulin b'mod każwali minn kull wieħed mill-gruppi ta' tenofovir disoproxil 245 mg u emtricitabine/tenofovir disoproxil. Huma biss il-kampjuni ta' Każ jew Koorti mill-individwi magħżula b'mod każwali għal tenofovir disoproxil 245 mg jew emtricitabine/tenofovir disoproxil li kienu evalwati għal livelli ta' tenofovir skoperti fil-plażma.

^b Il-parteċipanti fis-sottostudju rċewew monitoraġġ tal-aderenza attiva, eż. zjarat id-dar minghajr preavviż u għadd tal-pilloli, u konsulenza biex tittejjeb il-konformità mal-medicina tal-istudju.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal taħt l-età ta' 12-il sena ma ġewx determinati s'issa.

Trattament tal-infezzjoni bl-HIV-1 fil-popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji kliniċi b'emtricitabine/tenofovir disoproxil fil-popolazzjoni pedjatrika b'infezzjoni bl-HIV-1.

L-effikaċja u s-sigurtà klinika ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil ġew stabbiliti minn studji li saru b'emtricitabine u b'tenofovir disoproxil meta ngħataw bħala sustanzi waħedhom.

Studji b'emtricitabine

Fi trabi u tfal li għandhom aktar minn 4 xhur, il-maġġoranza tal-pazjenti li jieħdu emtricitabine kisbu jew żammew trażżin komplut ta' HIV-1 RNA fil-plażma matul 48 ġimgħa (89% kisbu ≤ 400 kopja/mL u 77% kisbu ≤ 50 kopja/ml).

Studji b'tenofovir disoproxil

Fl-istudju GS-US-104-0321, 87 pazjent infettat b'HIV-1 b'esperjenza fil-kura, ta' bejn 12 sa 18-il sena, kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew placebo (n = 42) flimkien ma' kors ta' kura ottimizata fl-isfond (OBR – optimised background regimen) għal 48 ġimgħa. Minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, il-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-placebo ma ntweriex abbażi tal-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f'ġimgħa 24. Madankollu, benefiċċju hu mistenni għall-popolazzjoni adolexxenti abbażi tal-ekstrapolazzjoni ta' tagħrif minn fuq l-adulti u tagħrif farmakokinetiku komparattiv (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċevew trattament b'tenofovir disoproxil jew placebo, il-punteġġ Z medju tal-BMD tal-ispina lumbari kien 1.004 u 0.809, il-punteġġ Z medju tal-BMD tal-ġisem totali kien 0.866 u 0.584, rispettivament fil-linja bażi. Bidliet medji f'ġimgħa 48 (tmim tal-fażi double-blind) kienu -0.215 u -0.165 fil-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari, u -0.254 u -0.179 fil-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem totali għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u placebo, rispettivament. Ir-rata medja ta' gwadann tal-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp tal-placebo. F'ġimgħa 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wiehed fil-grupp tal-placebo kellhom telf tal-BMD sinifikanti fl-ispina lumbari (imfisser bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li rċevew 96 ġimgħa ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteġġi Z tal-BMD naqsu bi 0.341 għall-ispina lumbari u 0.458 għall-ġisem kollu.

Fl-istudju GS-US-104-0352, 97 pazjent b'esperjenza bil-kura bejn l-etajiet ta' sentejn sa < 12-il sena bi trażzin viroloġiku stabbli fuq korsijiet ta' kura li fihom stavudine jew zidovudine ġew magħżula b'mod każwali biex jissostitwixxu stavudine jew zidovudine ma' tenofovir disoproxil (n = 48) jew jibqgħu fuq il-kors ta' kura oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgħa. Fil-ġimgħa 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopja/mL. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/mL f'ġimgħa 48 kienet prinċipalment influwenzata bl-għadd akbar ta' waqfien fil-grupp ta' trattament ta' disoproxil. Meta t-tagħrif nieqes ġie eskluż, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopja/mL f'ġimgħa 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li rċevew trattament b'tenofovir disoproxil, jew stavudine jew zidovudine, il-punteġġ Z medju tal-BMD tal-ispina lumbari kien -1.034 u -0.498, u l-punteġġ Z medju tal-BMD tal-ġisem kollu kien -0.471 u -0.386, rispettivament fil-linja bażi. Bidliet medji f'ġimgħa 48 (tmim tal-fażi b'għażla każwali) kienu 0.032 u 0.087 fil-punteġġ Z tal-ispina lumbari, u -0.184 u -0.027 fil-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Ir-rata medja ta' gwadann ta' għadam tal-ispina lumbari f'ġimgħa 48 kien simili bejn il-grupp ta' trattament ta' tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament ta' stavudine jew zidovudine. Il-gwadann tal-għadam tal-ġisem totali kien inqas fil-grupp ta' trattament ta' tenofovir disoproxil meta mqabbel mal-grupp ta' trattament ta' stavudine jew zidovudine. Individwu wiehed ittrattat b'tenofovir disoproxil u l-ebda individwu ttrattat bi stavudine jew zidovudine ma esperjenza telf tal-BMD sinifikanti (> 4%) fl-ispina lumbari f'ġimgħa 48. Il-punteġġi Z tal-BMD naqsu b'-0.012 għall-ispina lumbari u b'-0.338 għall-ġisem kollu fl-64 individwu li ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimgħa. Il-punteġġi Z ta' BMD ma ġewx agġustati għat-tul jew għall-piż.

Fl-istudju GS-US-104-0352, 8 minn kull 89 pazjent pedjatriku (9%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-medicina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' 331 ġimgħa għal tenofovir disoproxil).

Profilassi ta' qabel l-esponiment fil-popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċċja u s-sigurtà ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għall-profilassi ta' qabel l-esponiment f'adolexxenti li jżommu ma' skeda ta' doża ta' kuljum huma mistennija li jkunu simili għal dawk fl-adulti bl-istess livell ta' aderenza. L-effetti potenzjali fuq il-kliewi u l-għadam b'użu fit-tul ta'

emtricitabine/tenofovir disoproxil għall-profilassi ta' qabel l-esponiment fl-adolessenti mhumiex ċerti (ara sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijoeqwivalenza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' emtricitabine / tenofovir disoproxil phosphate 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-għoti mill-ħalq ta' emtricitabine / tenofovir disoproxil lill-individwi f'saħħithom, emtricitabine u tenofovir disoproxil jiġu assorbiti malajr u tenofovir disoproxil jinbidel għal f' tenofovir. Konċentrazzjonijiet massimi ta' emtricitabine u tenofovir jidhru fis-serum fi żmien 0.5 sa 3.0 sigħat minn mindu tkun nġhatat id-doża fl-istat sajjem. L-għoti ta' emtricitabine / tenofovir disoproxil mal-ikel irriżulta f'ittardjar ta' madwar tliet kwarti ta' siegħa biex jintlahqu konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir u židiet fl-AUC u Cmax ta' tenofovir ta' madwar 35% u 15%, rispettivament, meta mġhotija ma' ikla li fiha ammont għoli ta' xaħam jew ikla ħafifa, meta mqabbla ma' l-għoti fl-istat sajjem. Sabiex ikun hemm l-aħjar assorbiment ta' tenofovir, hu rakkomandat li emtricitabine / tenofovir disoproxil tittiehed preferibbilment mal-ikel.

Distribuzzjoni

Wara l-għoti 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-għoti mill-ħalq ta' emtricitabine jew tenofovir disoproxil, emtricitabine u tenofovir jiġu distribwiti sew madwar il-ġisem. It-twahħil *in vitro* ta' emtricitabine ma' proteini tal-plażma umana kienet ta' < 4% u indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-medda ta' 0.02 sa 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, oġhla 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 tiffirma 3'-sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffirma 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostati għall-enzimi CYP450. La emtricitabine u lanqas tenofovir ma inibixxew *in vitro* l-metabolizmu tal-medicina medjat minn xi wiehed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-medicina. Emtricitabine, ukoll, ma impedixx lill-enzima uridine-5' diphosphoglucuronyl transferase, li hija responsabbli għall-glukoronidazzjoni.

Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliwi 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 tliet metaboli. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet medja ta' 307 mL/min. Wara l-għoti mill-ħalq, 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-għoti minn ġol-vina. It-tneħħija apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' madwar 307 mL/min. It-tneħħija mill-kliwi ġiet 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-ħalq 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 (mogħti bhala tenofovir disoproxil) fuq l-anzjani (età 'l fuq minn 65 sena).

Sess

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir hija simili f'pazjenti rġiel u nisa.

Etniċità

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti minhabba l-etniċità ma giet identifikata għal emtricitabine. Il-farmakokinetika ta' tenofovir (mogħti bhala tenofovir disoproxil) ma gietx studjata 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-il sena) b'piż tal-ġisem ta' ≥ 35 kg u fi 23 tifel u tifla infettati bl-HIV-1 li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena. L-esponiment għal tenofovir miksub f'dawn il-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu dożi 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 dożi ta' darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 245 mg. Ma twettqux studji farmakokinetiċi b'enofovir disoproxil fi tfal taħt is-sentejn. B'mod ġenerali, il-farmakokinetika ta' emtricitabine fit-trabi, tfal u adolexxenti (età ta' bejn 4 xhur sa 18-il sena) hija simili għal dik osservata fl-adulti.

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir (mogħti bhala tenofovir disoproxil) hija mistennija li tkun simili f'adolexxenti infettati u mhux infettati bl-HIV-1 abbażi tal-esponimenti simili għal emtricitabine u tenofovir f'adolexxenti u adulti infettati bl-HIV-1, u l-esponimenti simili għal emtricitabine u tenofovir f'adulti infettati u mhux infettati bl-HIV-1.

Indeboliment renali

Hemm dejta farmakokinetika limitata disponibbli għal emtricitabine u tenofovir wara l-għoti flimkien ta' preparazzjonijiet separati jew bhala emtricitabine / tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment renali. Il-parametri farmakokinetiċi kienu deċiżi primarjament wara l-għoti ta' dożi 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 skont il-linja bażi tat-tneħhija tal-kreatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 mL/min; indeboliment ħafif 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%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ f'individwi b'funzjoni renali normali, għal 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ u 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, f'individwi b'indeboliment ħafif, moderat u sever, rispettivament.

L-esponiment medju tal-medicina ta' tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ f'individwi b'funzjoni renali normali, għal 3,064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, 6,009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ u 15,985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$, f'individwi b'indeboliment renali ħafif, 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 jehtiegu d-dijaliżi tad-demm, bejn dijaliżi u oħra, l-esponimenti tal-medicina tad-dijaliżi, żdiedu sostanzjalment fi żmien 72 siegħa għal 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ta' emtricitabine, u matul 48 siegħa għal 42,857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 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 rċieview dożaġġ ta' darba kuljum, kellhom esponiment oġġla ta' 2-4 darbiet aktar għal tenofovir u l-funzjoni renali marret għall-aġġar.

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir (mogħti bħala tenofovir disoproxil) f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali ma gietx studjata. L-ebda tagħrif mhu disponibbli sabiex ikunu jistgħu jsiru rakkomandazzjonijiet fuq id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine / tenofovir disoproxil ma gietx studjata f'individwi b'indeboliment epatiku.

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma gietx studjata f'individwi li m'humiex infettati bl-HBV, bi gradi diversi ta' insuffiċjenza epatika. B'mod ġenerali il-farmakokinetika ta' emtricitabine f'individwi infettati bl-HBV kienet simili għal dik f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV.

Doża waħda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil inġġat lil individwi li ma kienux infettati bl-HIV bi gradi differenti ta' indeboliment epatiku fi stadji differenti skont il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT). Il-farmakokinetika ta' tenofovir ma nbidlitx sostanzjalment f'individwi b'indeboliment epatiku, li jissuggerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża 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%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/mL u 2,310 (43.5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ f'individwi b'indeboliment epatiku moderat, u 305 (24.8%) ng/mL u 2,740 (44.0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ f'individwi b'indeboliment epatiku sever.

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

Emtricitabine

Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u 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 daww 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 kienet dijanjostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fil-BMD (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġħ seħhet f'esponimenti li kienu ≥ 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 taht il-ġilda (≥ 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'potenzjal ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi in vitro tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwiwoċi f'waħda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajjef fit-test UDS

f'epatociti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analizi in vivo mikronuklejari tal-mudullun tal-gurdien.

Studji dwar il-karċinoġeniċità orali fil-firien u l-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, il-fertilità, it-tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossiċità li sar qabel 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. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Talc
Hydrophobic colloidal silica
Magnesium stearate

Kisja b'rita:

Polyvinyl Alcohol
Titanium Dioxide
Macrogol
Talc
Indigo Carmine Aluminum Lake (E 132)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Aħżen f'temperatura taħt 30°C wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kondizzjonijiet speċjali ta' temperatura ta' ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Għal kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ftuħ għall-ewwel darba tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetħax mit-tfal u

ssigillat (b'foil tal-aluminju) bis-sħana permezz ta' induzzjoni u li fih 30 pillola miksija b'rita u dessikant tal-ġel tas-silika (f'kontenitur HDPE).

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli:

Il-kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom flixxun wieħed ta' 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal-immaniġġjar iehor

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.

Iftaħ il-fliexken billi tagħfas l-għatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal l-isfel u ddawru lejn ix-xellug.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 Novembru 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 16 Lulju 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ 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>

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Ir-Rumanija

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva f'adulti u adolexxenti għal PrEP jingħataw pakkett edukattiv għat-tobba li fih Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u opuskuolu edukattiv xieraq, kif mogħti fid-dettall hawn taħt:

- Opuskuolu edukattiv dwar PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti bit-titolu 'Tagħrif Importanti dwar is-Sigurtà għal Dawk li Jagħtu r-Riċetti Dwar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għal Indikazzjoni ta' Profilassi ta' Qabel l-Esponiment (PrEP)'
- Lista ta' Kontroll għall-PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti
- Opuskuolu edukattiv dwar PrEP għall-individwu f'riskju bit-titolu 'Tagħrif Importanti Dwar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għat-Tnaqqis tar-Riskju li tiehu Infezzjoni tal-Virus ta' l-immunodeficijenza Uman (HIV)'
- Skeda ta' tfakkir għal PrEP

Opuskolu edukattiv dwar PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti:

- Nota ta' tfakkir dwar it-tagħrif prinċipali dwar is-sigurtà li jirrigwarda l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għal PrEP f'adulti u adolexxenti
- Nota ta' tfakkir dwar il-fatturi li jgħinu jidentifikaw individwi f'riskju għoli li jieħdu l-HIV-1
- Nota ta' tfakkir dwar ir-riskju li tiġi żviluppata rezistenza għall-medicina tal-HIV-1 f'individwi infettati bl-HIV-1 mhux dijanjostikati
- Jipprovi tagħrif dwar is-sigurtà dwar l-aderenza, l-ittestjar għall-HIV, l-istat tal-kliewi, tal-għadam u tal-HBV.

Lista ta' Kontroll għall-PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti:

- Noti ta' tfakkir għal evalwazzjonijiet/konsulenza fil-viżita inizjali u s-segwitu.

Opuskolu edukattiv dwar PrEP għall-individwu f'riskju (li jrid jingħata mill-fornitur tal-kura tas-saħħa [HCP, healthcare provider]):

- Noti ta' tfakkir dwar dak li l-individwu għandu jkun jaf qabel u waqt li jieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex inaqqas ir-riskju li jieħu infezzjoni tal-HIV
- Nota ta' tfakkir dwar l-importanza ta' aderenza stretta mal-kors tad-doża rakkomandat
- Jagħti tagħrif dwar kif tiegħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva
- Jagħti tagħrif dwar l-effetti sekondarji possibbli
- Jagħti tagħrif dwar kif taħžen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Skeda ta' tfakkir għal PrEP għall-individwu f'riskju (li jrid jingħata mill-HCP):

- Nota ta' tfakkir biex jaderixxi mal-iskeda tad-doża
- Nota ta' tfakkir biex jattendi l-viżiti kliniċi skedati.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Kartuna ta' barra / tikketta tal-flixxun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg pilloli miksijin 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 291.5 mg ta' tenofovir disoproxil phosphate jew 136 mg ta' tenofovir).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Ahżen f'temperatura inqas minn 30 °C wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

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

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/16/1148/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1148/002 90 (3x30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (dan japplika biss għall-pakkett ta' barra)

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC [għall-pakkett ta' barra]
SN [għall-pakkett ta' barra]
NN [għall-pakkett ta' barra]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u għalxiex jintuża

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fih żewġ sustanzi attivi, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Dawn iż-żewġ sustanzi attivi huma mediċini antiretrovirali li jintużaw biex jitttraw l-infezzjoni tal-HIV. Emtricitabine hu impeditur tan-nucleoside ta' reverse transcriptase u tenofovir hu impeditur tan-nucleotide ta' 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 Zentiva jintuża għat-trattament tal-infezzjoni tal-Virus tal-Immunodeficijenza Umana 1 (HIV-1), f'adulti.**
- **Jintuża wkoll għal trattament ta' HIV f'adolesxenti minn età ta' 12-il sena sa dawk li għadhom m'għalqux it-18-il sena li jiżnu tal-inqas 35 kg**, u li digà jkun ngħataw trattament b'mediċini oħra għall-HIV li m'għadhomx aktar effettivi jew li kkaġunaw effetti sekondarji.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jintuża dejjem flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jingħata minflok emtricitabine u tenofovir disoproxil użati separatament fl-istess dożi.

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

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jintuża wkoll biex jitnaqqas ir-riskju li tiehu infezzjoni tal-HIV-1 fl-adulti, u adolesxenti minn età ta' 12-il sena sa inqas minn 18-il sena u li jiżnu tal-inqas 35 kg**, meta jittiehed kuljum, flimkien ma' prattiki ta' sess aktar siguri: Ara sezzjoni 2 għal lista ta' prekawzjonijiet li trid tiehu kontra l-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Tihux Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tittratta HIV jew biex tnaqqas ir-riskju li tiehu HIV jekk inti allerġiku għal emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek, immedjatament.

Qabel tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jgħin biss inaqqs ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV **qabel** tiġi infettat.

- **Trid tkun negattiv għall-HIV qabel tibda tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV.** Trid tiġi ttestjat biex tkun ċert li ma għandekx diġà l-infezzjoni tal-HIV. Tihux Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tnaqqas ir-riskju tiegħek sakemm ma jkunx ikkonfermat li inti negattiv għall-HIV. Persuni li għandhom l-HIV iridu jiehdu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' mediċini oħra.
- **Hafna testijiet tal-HIV jistgħu ma jiskoprux infezzjoni riċenti.** Jekk ikollok marda simili għall-influwenza, dan jista' jfisser li inti riċentement ġejt infettat bl-HIV. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni tal-HIV:
 - gheja
 - deni
 - uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli
 - uġiġh ta' ras
 - rimettar jew dijarea
 - raxx
 - teghreq billejl
 - għenieqed limfatiċi mkabbra fl-għonq jew taħt iż-żaqq

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok marda li tixbah l-influwenza – jew fix-xahar qabel tibda tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, jew fi kwalunkwe hin waqt li qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Waqt li qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

- Hu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kuljum **biex tnaqqas ir-riskju tiegħek, mhux biss meta taħseb li kont f'riskju li tiehu l-infezzjoni tal-HIV.** Tinsiex tiehu d-doži ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, jew tieqaf teħodha. Jekk tinsa' tiehu xi doži dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li tiehu l-infezzjoni tal-HIV.
- Għandek tiġi ttestjat għall-HIV regolarment.
- Jekk taħseb li inti ġejt infettat bl-HIV, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Tista' tkun trid tiehu aktar testijiet biex taċċerta ruħek li għandek negattiv għall-HIV.
- **Li sempliċement tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jista' ma jwaqqfexx milli tiehu l-HIV.**
 - Dejjem ipprattika s-sess sigur. Uża kondoms biex tnaqqas il-kuntatt mas-semen, fluwidi vaġinali, jew demm.
 - Taqsamx ma' persuni oħrajn oġġetti personali li jista' jkollhomx demm jew fluwidi tal-ġisem fuqhom, bħal xkupilji tas-snien u xfafar.
 - Taqsamx ma' persuni oħrajn jew terġa' tuża labar jew kwalunkwe tagħmir ieħor għall-injezzjonijiet jew drogi.
 - Għandek tiġi ttestjat għal infezzjonijiet oħra trasmessi sesswalment bħal sifilide u gonorrea. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha aktar faċli biex tiġi infettat bl-HIV.

Staqsu lit-tabib tiegħek jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar kif tipprevjeni li tiehu l-HIV jew tagħti l-HIV lil persuni oħra.

Waqt li qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tittratta HIV jew biex tnaqqas ir-riskju li tiehu HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jaffettwa l-kliewi tieghek.** Qabel u waqt it-trattament, it-tabib tieghek jista' jordna testijiet tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-kliewi. Għid lit-tabib tieghek jekk għandek marda tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandux jingħata lil adolexxenti bi problemi eżistenti tal-kliewi. Jekk għandek problemi bil-kliewi, it-tabib tieghek jista' jagħtik parir biex tieqaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jew, jekk diġà għandek l-HIV biex tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inqas frekwentement. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex rakkomandat jekk għandek mard sever tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijaliżi.
- **Problemi fl-għadam** (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli). Għid lit-tabib tieghek jekk ikollok uġiġħ fl-għadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-għadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji kliniċi meta l-pazjenti ġew ittrattati għall-HIV b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħaħ.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma incerti.

Għid lit-tabib tieghek jekk huwa magħruf li tbat minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

- **Kellem lit-tabib tieghek jekk inti għandek storja ta' mard tal-fwied, li tinkludi l-epatite.** Pazjenti infettati bl-HIV li għandhom ukoll mard fil-fwied (li jinkludu epatite kronika B jew Ċ), li huma ttrattati bl-antiretrovirali, għandhom riskju oġġla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu jkunu fatali. Jekk għandek l-epatite B jew Ċ, it-tabib tieghek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.
- **Kun af l-istat tieghek tal-infezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV) tieghek,** qabel tibda f'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Jekk għandek HBV, hemm riskju serju ta' problemi tal-fwied meta tieqaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, kemm jekk għandek l-HIV jew le. Huwa importanti li ma tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek: ara sezzjoni 3, Tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Kellem lit-tabib tieghek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Il-kombinazzjoni ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġietx studjata f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena.

Tfal u adolexxenti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex għall-użu fi tfal taħt it-12-il sena.

Mediċini oħra u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

Tihux Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jekk diġà qed tiehu mediċini oħra li fihom il-komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, emtricitabine u tenofovir disoproxil, jew kwalunkwe mediċina antivirali oħra li fihom tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

Jekk tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tieghek: b'mod speċjali hu importanti li tgħid 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-inflammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, għas-serħan mill-uġiħ fl-għadam jew fil-muskoli).

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

Ha importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir biex tittratta infezzjoni bl-epatite Ċ.

Jekk tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' mediċini oħra li fihom didanosine (għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV): Li tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demem 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-demem), li xi kultant tikkawża l-mewt, kienu rrapportati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine, ittieħdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra attentament jekk jagħtikx trattament ta' tenofovir u didanosine.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe minn dawn il-mediċini. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' ikel, u xorb

Kull meta possibbli, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jittieħed mal-ikel.

Tqala u treddiġh

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 tieħu din il-mediċina.

Jekk tkun hađt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom hađet 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 b'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.** Dan għaliex is-sustanzi attivi f' din il-mediċina jgħaddu għalib tas-sider uman.
- It-treddiġh mhux rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, **m'għandekx** issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fiha sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri essenzjalment hija 'mingħajr sodium'.

3. Kif għandek tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Id-doża rakkomandata Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tittratta l-HIV hija

- **Adulti:** pillola waħda kuljum, kull meta possibbli, mal-ikel.
- **Adolexxenti li għandhom bejn it-12-il sena u li għandhom m'għalqux it-18-il sena u li jiżnu tal-inqas 35 kg:** pillola waħda kuljum, kull meta possibbli mal-ikel.

Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sabiex jitnaqqas ir-riskju li wiehed jieħu HIV hija

- **Adulti:** pillola waħda kuljum, kull meta possibbli mal-ikel.
- **Adolexxenti minn età ta' 12-il sena sa inqas minn 18-il sena u li jiżnu tal-inqas 35 kg:** pillola waħda kuljum, kull meta possibbli 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 immedjatament.

- **Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruhek li l-medicina tkun effettiva b' mod sħiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdix id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.
- Jekk qed tiġi ttrattat għall-infezzjoni tal-HIV, it-tabib tiegħek ser jippreskrivi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' medicini antiretrovirali oħra. Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif għall-pazjenti tal-antiretrovirali l-oħra għal gwida dwar kif tieħu dawk il-medicini.
- Jekk inti qed tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV, hu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva kuljum, mhux biss meta taħseb li kont f' riskju li tieħu infezzjoni tal-HIV.

Staqsij lit-tabib tiegħek jekk għandek kwalunkwe mistoqsijiet dwar kif tevita li tieħu l-HIV jew tipprevjeni li tagħti l-HIV lil persuni oħra.

Jekk tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu iktar mid-doża rakkomandata ta' Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tieħu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva

Huwa importanti li ma tinsiex tieħu ebda doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

- **Jekk tinduna fi żmien 12-il siegħa** mill-ħin li normalment tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, insa d-doża li tkun insejt. 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 Zentiva, hu pillola oħra. M'hemmx bżonn li tieħu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Tiqafx tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- Jekk tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV, it-twaqqif tal-pilloli jista' jnaqqas l-effettività tat-terapija ta' kontra l-HIV rakkomandata mit-tabib tiegħek.
- Jekk qed tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV, tiqafx tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jew tinsa tieħu xi doża. Jekk tieqaf tuża

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, jew tinsa tiehu xi dozi, dan jista' jzid ir-riskju tieghek li tiehu infezzjoni tal-HIV.

Tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva minghajr ma tavza lit-tabib tieghek.

- **Jekk għandek l-epatite B**, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tieghek b'Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva minghajr ma tkellem lit-tabib tieghek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demmm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew cirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, minhabba li dan jista' jwassal biex l-epatite tieghek tmur għall-agħar li tista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji possibbli:

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

Jekk tahseb li għandek l-acidozi lattika, fittex għajjnuna 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 precedenti jistgħu jseħħu immedjatament wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jippermetti l-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti minghajr 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 tieghek 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 għajjnuna medika minnufih.

Effetti sekondarji possibbli:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni):

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (nawseja),
- sturdament, uġiġh ta' ras,
- raxx,

- thossok dghajjef.

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demmm,
- creatine kinase għolja.

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

- uġiġh, uġiġh fl-istonku,
- diffikultà biex torqod, ħolm anormali,
- problemi bid-digestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel, thossok minfuh, gass fl-istonku,
- raxx (fosthom tikek ħomor jew dabriet xi kultant bl-inafet u nefha tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiċi, ħakk, tibdil fil-kulur tal-ġilda li jinkludi l-iskurament fi dbabar tal-ġilda,
- reazzjonijiet allergiċi oħrajn, bħal tharħir, nefha jew ikollok il-mejt.

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

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

- uġiġh ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni fil-frixa,
- nefha fil-wiċċ, xofftejn, ilsien jew grizmejn,
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor),
- kollass tal-muskoli, uġiġh jew dghjufija fil-muskoli li jistgħu jsehħu minħabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demmm,
- zieda fil-kreatinina fid-demmm 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 xaħmi,
- sfurija fil-ġilda jew l-għajnejn, ħakk, jew uġiġh ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied,
- infjammazzjoni tal-kliewi, tgħaddi ħafna awrina u thossok bil-għatx, falliment tal-kliewi, ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi,
- trattib tal-għadam (b' uġiġh fl-għadam li kultant jirriżulta fi ksur),
- uġiġh fid-dahar ikkawżat minn problemi fil-kliewi.

Ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi tista' tkun assoċjata ma' diżintegrazzjoni tal-muskoli, trattib tal-għadam (b' uġiġh fl-għadam li kultant jirriżulta fi ksur), uġiġh fil-muskoli, dghjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassju jew il-fosfat fid-demmm.

Jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq jew kwalunkwe mill-effetti sekondarji jaggravaw, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

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

- Problemi tal-għadam. Ċertu pazjenti li jieħdu medicini antiretrovirali kombinati bħal Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżat minn telf tal-provvista tad-demmm lill-għadam). Meta tieħu din it-tip ta' medicina għal żmien twil, tieħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkoħol, ikollok sistema immunitarja dghajfa, 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,
 - uġiġh fil-ġogi (b' mod speċjali tal-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispalla),

- diffikultà bil-moviment.

Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sintomi, kellek lit-tabib tieghek.

Matul it-trattament għall-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u l-glukożju fid-demm. Dan huwa konness parzjalment ma' titjib fis-saħħa u l-istil tal-ħajja, u kultant fil-każ tal-lipidi tad-demm mal-mediċini tal-HIV stess. It-tabib tieghek se jagħmel testijiet għal dawn il-bidliet.

Effetti oħra fit-tfal

- Tfal li ngħataw emtricitabine b'mod komuni kellhom ħafna bidliet fil-kulur tal-ġilda li jinkludu
 - l-ġilda tiskura fi dbabar
- It-tfal komunement kellhom għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija).
 - dan jista' jġieghel it-tifel jew tifla jhossuhom għajjena jew bla nifs

Jekk tinduna b'xi sintomi bhal dawn għid lit-tabib tieghek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. 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 taħzen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

Din il-mediċina m'għandha bżonn ta' ebda kondizzjonijiet speċjali ta' temperature ta' ħażna. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Aħzen f'temperatura inqas minn 30°C wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Is-sustanzi attivi huma** emtricitabine u tenofovir disoproxil phosphate. Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg emtricitabine u 245 mg tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 291.5 mg tenofovir disoproxil phosphate jew 136 mg tenofovir).
- **Is-sustanzi l-oħra huma:**
 Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, talc, hydrophobic colloidal silica, magnesium stearate.
 Kisja b'rita: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol, talc, indigo carmine aluminum lake (E 132).

Kif jidher Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg huma pilloli blu, ovali konvessi fuq iż-żewġ naħat, miksija b'rita mingħajr sinjal li jaqsam il-pillola min-nofs b'daq ta' madwar 19.35 x 9.75 mm.

Kontenut tal-pakkett:

Kartun ta' barra li fihom flixxkun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita u kartun ta' barra li fihom 3 flixxkun ta' 30 pillola miksijin b'rita.

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

Iftaħ il-fliexken billi tagħfas l-ghatu li ma jistgħux jifthuh it-tfal 'l isfel u dawru lejn ix-xellug.

Kull flixxkun fih ġel dessikant tas-silika li jrid jinżamm ġol-flixxkun biex jgħin halli jipprotegi l-pilloli tiegħek. Il-ġel dessikant tas-silika jinsab f' qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Ir-Repubblika Ċeka

Manifattur

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Ir-Rumanija

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2778 0890
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

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