

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala maleate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 155 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita, ċelesti ċar, tondi, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' 12.20 ± 0.20 mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b'"TN245" u u fuq in-naħa l-oħra b' "M".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjoni bl-HIV-1

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-ttrattament ta' adulti infettati b'HIV-1.

Fl-adulti, id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'infezzjoni bl-HIV-1 hija bbażata fuq riżultati ta' studju fuq pazjenti li qatt ma kienu hađu din it-terapija qabel, li jinkludu pazjenti b'ammont ta' viri għoli ($> 100,000$ kopja/ml) u studji li fihom tenofovir disoproxil kien miżjud ma' sfond ta' terapija stabbli (fil-biċċa l-kbira terapija bi tliet mediċini) f'pazjenti li kienu ttrattati qabel b'antiretrovirali li garrbu ħsara viroloġika bikrija ($< 10,000$ kopja/ml, bil-maġġoranza tal-pazjenti jkollhom $< 5,000$ kopja/ml).

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati wkoll għat-ttrattament ta' adolexxenti infettati b'HIV-1 b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti mediċinali primarji, li jkollhom minn 12 sa < 18 -il sena.

Id-deċiżjoni li wiehed jagħzel tenofovir disoproxil għat-ttrattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat mediku tat-ttrattament tal-pazjenti.

Infezzjoni b'epatite B

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati għat-ttrattament ta' epatite B kronika f'adulti b':

- mard tal-fwied kumpensat, b'evidenza ta' replikazzjoni virali attiva, b'livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum li jkunu għolja b'mod persistenti, u b'evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi (ara sezzjoni 5.1).

- evidenza ta' virus tal-epatite B rezistenti għal lamivudine (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).
- mard tal-fwied mhux kumpensat (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita huma indikati għat-trattament ta' epatite B kronika f'adolexxenti li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena b':

- mard tal-fwied kumpensat u evidenza ta' mard immuni attiv, i.e. replikazzjoni virali attiva u livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti, jew evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni moderata sa severa u/jew fibrozi. Fir-rigward tad-deċiżjoni biex jinbeda t-trattament f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immanigġjar ta' infezzjoni HIV u/jew trattament ta' epatite B kronika.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' tenofovir disoproxil għat-trattament tal-HIV jew għat-trattament ta' l-epatite B kronika hija ta' 245 mg (pillola waħda) darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel.

Id-deċiżjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi (adolexxenti) għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-bżonnijiet tal-pazjent individwali u b'referenza għal-linja gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta' trażzin viroloġiku fit-tul bi tkomplija tat-terapija għandhom jiġu mqabbla mar-riskju ta' trattament fit-tul, li jinkludi l-iżvilupp ta' virus tal-epatite B rezistenti u l-inċertezzi fir-rigward tal-impatt fit-tul ta' tossiċità għall-għadam u renali (ara sezzjoni 4.4).

L-ALT fis-serum għandu jkun għoli b'mod persistenti għal mill-inqas 6 xhur qabel it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard kumpensat tal-fwied minħabba epatite B kronika pożittiva għal HBeAg; u għal mill-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'mard negattiv għal HBeAg.

It-tul tat-terapija f'pazjenti adulti u adolexxenti b'epatite B kronika

L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf. It-twaqqif tat-trattament jista' jkun ikkunsidrat kif ġej:

- F'pazjenti b'HBeAg pożittiv mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jinghata għal mill-inqas 12-il xahar wara li s-serokonverżjoni ta' HBe (tnaqqis ta' HBeAg u tnaqqis ta' DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti-Hbe fuq żewġ kampjuni konsekuttivi tas-serum mill-inqas 3-6 xhur bogħod minn xulxin) tkun ikkonfermata jew sakemm ikun hemm is-serokonverżjoni ta' HBs jew ikun hemm tnaqqis tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien.
- F'pazjenti b'HBeAg negattiv mingħajr ċirrozi, it-trattament għandu jinghata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni tal-HBs jew ikun hemm evidenza ta' telf tal-effikaċja. It-twaqqif tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat ukoll wara li jinkiseb trażzin viroloġiku stabbli (jiġifieri għal mill-inqas 3 snin) sakemm il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum ikunu evalwati regolarment wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara ċertu żmien. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkomplija tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

F'pazjenti adulti b'mard mhux kumpensat tal-fwied jew ċirrozi, il-waqfien tat-trattament mhux rakkomandat.

Għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1 u epatite B kronika fl-adulti li għalihom forma ta' dożaġġ solidu mhijiex adattata, jista' jiġi ċċekkjat jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

Tenofovir disoproxil Mylan huwa disponibbli biss bħala 245 mg pilloli miksija b'rita. Jista' jiġi ċċekkjat jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: F'adolexxenti li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg, id-doża rakkomandata ta' tenofovir disoproxil hija ta' 245 mg (pillola waħda) darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Doži mnaqqsa ta' tenofovir disoproxil jintużaw għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li jkollhom minn sentejn sa < 12-il sena. Minħabba li Tenofovir disoproxil Mylan huwa disponibbli biss bħala 245 mg pilloli miksija b'rita, dan mhux adegwat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena. Jista' jiġi ċċekkjat jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil fi tfal infettati bl-HIV-1 li għandhom inqas minn sentejn ma ġewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

Epatite B kronika: F'adolexxenti li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg, id-doża rakkomandata ta' tenofovir disoproxil hija ta' 245 mg (pillola waħda) darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf bħalissa.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil fi tfal infettati b'epatite B kronika li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena jew li jiżnu < 35 kg ma ġewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

Għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1 u tal-epatite B kronika f'adolexxenti li għandhom minn 12 sa < 18-il sena li għalihom forma ta' dożaġġ solidu mhijiex adattata, jista' jiġi ċċekkjat jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

Doża maqbuża

Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' tenofovir disoproxil fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu tenofovir disoproxil mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' tenofovir disoproxil b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa tenofovir disoproxil, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ħa tenofovir disoproxil, m'hemmx bżonn jieħu doża oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx informazzjoni fuqhiex wieħed jista' jagħti rakkomandazzjoni għall-pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Tenofovir huwa eliminat permezz ta' tneħħija renali u l-esponiment għal tenofovir jizdied f'pazjenti b'disfunzjoni renali.

Adulti

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti b'indeboliment renali moderat u sever (tneħħija tal-krejinina ta' < 50 ml/min) u dejta dwar is-sigurtà fuq tul ta' żmien ma kinitx evalwata għal indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejinina ta'

50-80 ml/min). Għalhekk, f'pazjenti adulti b'indeboliment renali, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament jkunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. L-ghoti ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet biex jtipprovdi doża mnaqqsa ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil hu rakkomandat għal pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmm.

Indeboliment renali hafif (tneħħija tal-kreatinina ta' 50-80 ml/min)

Informazzjoni limitata minn studji kliniċi jissapportjaw dożaġġ ta' 245 mg darba kuljum ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment renali hafif.

Indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-49 ml/min)

Billi l-ghoti ta' doża aktar baxxa mil-pillola ta' 245 mg mhijiex possibbli, l-intervalli mtawla tad-doża fit-tul bl-użu tal-pilloli miksija b'rita ta' 245 mg jistgħu jintużaw. L-ghoti ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil kull 48 siegħa jista' jintuża, ibbażat fuq l-immudellar ta' tagħrif farmakokinetiku ta' doża waħda f'individwi li huma negattivi għal HIV u dawk li ma kienux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali, li jinkludu mard renali fl-aħħar stadju li jeħtieġu d-dijalizi tad-demmm, iżda ma kienx ikkonfermat fl-istudji kliniċi. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati, mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min) u pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmm

Ma jistgħux isiru aġġustamenti f'doži adegwati minħabba li ma hemmx qawwiet ta' pilloli oħrajn, għalhekk l-użu f'dan il-grupp ta' pazjenti mhux rakkomandat. Jekk ma jkun hemm l-ebda kura alternattiva disponibbli, intervalli mtawla tad-doża jistgħu jintużaw kif ġej:

Indeboliment renali sever: 245 mg ta' tenofovir disoproxil jistgħu jingħataw kull 72-96 siegħa (dożaġġ darbtejn fil-ġimgħa).

Pazjenti fuq id-dijalizi tad-demmm: 245 mg ta' tenofovir disoproxil jistgħu jingħataw kull 7 ijiem wara li tintemm sessjoni ta' dijalizi tad-demmm*.

Dawn l-aġġustamenti fl-intervall tad-doża ma kinux ikkonfermati fl-istudji kliniċi. Simulazzjonijiet jissuġġerixxu li intervall tad-doża mtawwal bl-użu ta' tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksija b'rita mhuwiex l-aħjar għażla, u jista' jirriżulta f'żieda fit-tossiċità u possibbilment f'rispons inadegwat. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

* Ġeneralment, dożaġġ darba f'ġimgħa jekk wieħed jassumi li qed jittieħdu tliet sessjonijiet ta' dijalizi tad-demmm kull ġimgħa, kull waħda ta' madwar 4 sigħat jew wara 12-il siegħa ta' dijalizi tad-demmm kumulattiva.

L-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma jistgħu jingħataw għal pazjenti li ma kienux qegħdin fuq dijalizi tad-demmm bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 10 ml/min.

Pazjenti pedjatriċi

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

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

Jekk tenofovir disoproxil jitwaqqaf f'pazjenti b'epatite B kronika infettati jew mhux infettati bl-HIV, dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-aghħar (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan għandhom jittieħdu darba kuljum, mill-halq mal-ikel.

Madankollu, f'ċirkostanzi eċċezzjonali, Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jingħataw wara d-disintegrazzjoni tal-pillola f'ta' l-anqas 100 ml ta' ilma, meraq tal-laring jew meraq tal-għeneb.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

L-ittestjar għall-antikorpi tal-HIV għandu jkun offrut lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil (ara hawn taht *Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B*).

HIV-1

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

Epatite B kronika

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li tenofovir disoproxil, ma kienx ippruvat li jelimina r-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV lil haddiehor minn kuntatt sesswali jew tniġġiż tad-demem. Prekawzjonijiet adegwati għandhom jibqgħu jittieħdu.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

- Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.
- Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.
- L-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhux rakkomandat (ara Sezzjoni 4.5).

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' ħsara viroloġika, u ta' rezistenza li titfaċċa, li seħhew it-tnejn li huma fi stadju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ngħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bhala kors ta' għoti ta' darba kuljum.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni adulta

Effetti renali

Tenofovir huwa eliminat prinċipalment mill-kliwi. Kollass renali, indeboliment renali, krejatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrapportati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ renali

Hu rakkomandat li t-tneħħija tal-krejatinina tkun ikkalkulata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (tneħħija tal-krejatinina u phosphate fis-serum) tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimgħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qeġhdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Immaniġġjar renali

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 adult li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-dem, tal-potassium fid-dem u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Konsiderazzjoni għandha tingħata wkoll għall-waqfien tat-trattament b'tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina mnaqqsa għal < 50 ml/min jew tnaqqis tal-phosphate fis-serum għal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossiċità renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittiegħ prodott mediċinali nefrotossiku (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2) għandu jiġi evitat. Jekk l-użu konkomitanti ta' tenofovir disoproxil u ta' sustanzi nefrotossiki ma jistax jkun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata ta' kull ġimgħa.

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil, u b'fattori ta' riskju għal disfunzjoni renali. Jekk tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Riskju oghla ta' indeboliment renali ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease msaħħaħ b'ritonavir jew cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu meħtieġ f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'fattori ta' riskju renali, l-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease msaħħaħ għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Tenofovir disoproxil ma ġiex klinikament evalwat f'pazjenti li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludi t-trasportatur enajoniku organiku uman (hOAT) tal-proteini tat-trasport 1 u 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediċinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbli għas-sekrezzjoni tubulari u parzjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliewi. Għalhekk, il-farmakokinetiċi ta' dawn il-prodotti mediċinali, li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkunx neċessarju b'mod ċar, l-użu konkomitanti ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkomandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

Is-sigurtà renali b'tenofovir disoproxil kienet studjata biss b'mod limitat hafna f'pazjenti adulti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 80 ml/min).

Pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijalizi tad-dem
Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament ikunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. F'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min) u f'pazjenti li jeħtieġu dijalizi tad-dem, l-użu ta' tenofovir disoproxil mhux irrakkomandat. Jekk l-ebda trattament alternattiv ma jkun disponibbli, l-intervall tad-dożaġġ għandu jkun aġġustat u l-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċċja li jistgħu jidhru bħala wġiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8). Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, Bone Mineral Density). F'pazjenti infettati bl-HIV, fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgħa fejn tqabblu tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinsla tad-dahar kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-ttrattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinsla tad-dahar u tibdil fil-bijomarkaturi mil-linja bażi kienu oġhla b'mod sinifikanti fil-grupp tat-ttrattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimgħa. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kienu oġhla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimgħa. Madankollu, ma kienu hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament rilevanti matul 144 ġimgħa f'dan l-istudju.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msaħħah.

B'mod globali, minħabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' ttrattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozzi li jkunu f'riskju għoli ta' ksur.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fl-għadam, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzi dwar it-tossicità fl-għadam u fil-kliwi assoċjati mal-effetti fit-tul. Flimkien ma' dan, ir-riversibbiltà ta' tossicità renali ma tistax tiġi aċċertata b'mod sħiħ. Għalhekk, metodoloġija multidixxiplinarja hi rakkomandata biex wiehed jiżen b'mod adegwat fuq bażi individwali, il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tat-ttrattament, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt it-ttrattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-ttrattament) u l-konsiderazzjoni tal-htieġa ta' supplimentazzjoni.

Effetti renali

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriki infettati b'HIV-1 li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku GS-US-104-0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Monitoraġġ renali

Il-funzjoni renali (tneħħija tal-kreatinina u serum phosphate) għandha tiġi evalwata qabel it-ttrattament, u mmonitorata waqt it-ttrattament bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

Immaniġġjar renali

Jekk il-phosphate fis-serum ikun ikkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliwi, għandha tinkiseb konsultazzjoni ma' nefroloġist biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-ttrattament b'tenofovir disoproxil. L-interruzzjoni tat-ttrattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossicità renali

L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

Indeboliment renali

L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriki b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriki b'indeboliment renali u

għandu jitwaqqaf f' pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija b' tenofovir disoproxil.

Effetti fuq l-għadam

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjat ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur mhumiex ċerti (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jinstabu jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam f' pazjenti pedjatriċi, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu.

Mard tal-fwied

Dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja hi limitata ħafna f' pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied.

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f' pazjenti infettati bl-HBV b' mard tal-fwied mhux kumpensat u li għandhom punteġġ ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT) ta' > 9. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f' riskju ogħla li jkollhom reazzjonijiet avversi serji tal-fwied jew tal-kliwi. Għalhekk, il-parametri tal-fwied, tal-marrara u tal-kliwi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Epatite li tmur għall-agħar

Għall-agħar waqt it-trattament: Epatite B kronika li tmur għall-agħar spontanament hija relattivament komuni u kkaratterizzata minn żidiet temporanji fl-ALT tas-serum. Wara li tinbeda terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdied f' xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F' pazjenti b' mard tal-fwied kumpensat, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjati minn żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti b' ċirrozi jistgħu jkunu f' riskju ogħla għal dikumpensazzjoni epatika wara li l-epatite tmur għall-agħar u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

Għall-agħar wara t-twaqqif tat-trattament: Epatite li tmur għall-agħar b' mod akut kienet irrappurtata ukoll f' pazjenti li kienu waqqfu t-terapija kontra epatite B. Epatite li marret għall-agħar wara t-trattament normalment kienet assoċjata ma' żieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġġoranza tagħha dehret li hija limitata. Madankollu, epatite li tmur għall-agħar b' mod sever, li jinkludu fatalitajiet, kienet rrappurtata. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib, ripetutament, b' eżaminazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra epatite B tista' tkun meħtieġa. F' pazjenti b' mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhux rakkomandat, għax li l-epatite tmur għall-agħar wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur għall-agħar huwa serju b' mod speċjali, u xi kultant ikunu fatali f' pazjenti b' mard tal-fwied mhux kumpensat.

Ko-infezzjoni bl-epatite Ċ jew D: M'hemm l-ebda dejta dwar l-effikaċja ta' tenofovir f' pazjenti ko-infettati bil-virus ta' l-epatite Ċ jew D.

Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B: Minħabba r-riskju ta' żvilupp ta' rezistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bħala parti minn kors ta' kumbinazzjoni antiretrovirali f' pazjenti ko-infettati bl-HIV/HSV. Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, li tinkludi epatite kronika attiva, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġu monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-agħar f' pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wiehed għandu jinnotta li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tneħħija tal-HBV matul terapija b' tenofovir, ara hawn fuq *Epatite li tmur għall-agħar*.

Użu ta' ċerti sustanzi antivirali kontra l-virus tal-epatite Ċ

L-ġhotti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ġie muri li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għal HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmaċewtiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmaċewtiku għadha ma' ġietx stabbilità. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ġhotti fl-istess hin ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ma' tenofovir disoproxil mogħti flimkien ma' impeditur tal-protease ta' HIV imsaħħaħ (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li rċievew ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease ta' HIV imsaħħaħ għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

Parametri tal-piż u metabolici

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

Disfunzjoni tal-mitokondrija 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 t-treatment b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematologiċi (anemija, newrotropenija), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtemija, iperlajpejżemija). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrapportati b'mod rari (ipertonija, konvulzjoni, imġiba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew humiex 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' etjologija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ffit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-treatment jinbeda meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-treatment.

Osteonekrozi

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

Anzjani

Tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali; għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'tenofovir disoproxil.

Eċċipjenti

Tenofovir disoproxil Mylan pilloli miksija b'rita fiha 245 mg fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ibbażat fuq riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta tal-eliminazzjoni magħrufa ta' tenofovir, il-potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolvi tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide

Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.

Didanosine

L-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi

Minhabba li tenofovir hu primarjament eliminat mill-kliwi, l-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari permezz tal-proteini tat-trasport hOAT 1, hOAT 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir) jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien.

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

Billi tacrolimus jista' jaffettwa l-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib tad-doża hu rakkomandat meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil.

Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali oħrajn huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taħt (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum bi “q.d.”).

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali oħrajn

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f' milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahħah effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahħah effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahħah effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosine	L-għoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	<p>Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' didanosine (ara sezzjoni 4.4).</p> <p>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-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intracellulari li żżid didanosine fosforilat (jiġifieri attiv). Dożaġġ 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.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	L-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata fl-istess ħin ma' entecavir.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Mediċini antivirali kontra l-virus tal-epatite C		
<p>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>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Žieda fil-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-għoti 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 potenziatur 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 skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
<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% C_{max}: ↓ 37%</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%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>Žieda fil-koncentrazzjonijiet 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 potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma għietx 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 skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</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% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iz-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>
<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% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iz-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
<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% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</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 skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
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%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>Žieda fil-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin 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 potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma għietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwiewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑39% C_{max}: ↑55% C_{min}: ↑52%</p>	<p>Žieda fil-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir 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 u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma għietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwiewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Žieda fil-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/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 potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma għietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwiewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: 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% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
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>Žieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxi laprevir 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/voxi laprevir u potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

¹ Dejta ġġenerata minn dożaġġ simultanju 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.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (imsaħħaħ b'ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, jew il- kontraċettiv ormonali norgestimate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil għandu jittiehed mal-ikel, għax dan isaħħaħ il-biodisponibilità ta' tenofovir (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar 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' tenofovir disoproxil. Studji f'animali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fil-letteratura, l-esponiment għal tenofovir disoproxil fit-tielet trimestru tat-tqala ntweraw li jnaqqas ir-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV mill-omm għat-tarbija jekk tenofovir disoproxil jingħata lil ommijiet, flimkien ma' globulina immuni tal-epatite B u tilqima tal-epatite B fit-trabi.

Fi tliet provi kliniċi kkontrollati, total ta' 327 mara tqala b' infezzjoni kronika ta' HBV ingħataw tenofovir disoproxil (245 mg) darba kuljum mill-ġimgħa 28 sal-ġimgħa 32 tat-tqala sa minn xahar sa xahrejn wara l-ħlas; in-nisa u t-trabi tagħhom ġew segwiti sa 12-il xahar wara t-twelid. Minn din id-data ma ħareġ l-ebda sinjal ta' sigurtà.

Treddiġh

Ġeneralment, jekk it-tarbija tat-twelid tkun immaniġġjata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, omm bl-epatite B tista' tredda' lit-tarbija tagħha.

Tenofovir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi ħafna u l-esponiment tat-trabi mill-ħalib tas-sider huwa kkunsidrat zgħir ħafna. Għalkemm id-data fit-tul hija limitata, ma għet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mredda', u ommijiet infettati bl-HBV li jużaw tenofovir disoproxil jistgħu jreddgħu.

Bħala regola ġenerali, huwa rakkomandat li ommijiet infettati bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw li jgħaddu l-HIV lit-tarbija.

Fertilità

Hemm dejta klinika limitata dwar l-effett ta' tenofovir disoproxil fuq il-fertilità. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-ttrattament b'tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

HIV-1 u epatite B: F'pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil, avvenimenti rari ta' indeboliment renali, kollass renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi), li xi kultant wasslu għal anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu rrappurtati. Monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

HIV-1: Madwar terz tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil meta mogħti ma' mediċini antiretrovirali oħra. Dawn ir-reazzjonijiet is-soltu huma effetti gastro-intestinali minn ħfief sa moderati. Madwar 1% tal-pazjenti adulti li ħadu t-trattament b'tenofovir disoproxil ma komplewx it-ttrattament minħabba l-effetti gastro-intestinali.

Epatite B: Madwar kwart tal-pazjenti jistgħu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil, li l-biċċa l-kbira tagħhom ikunu ħfief. Fi studji kliniċi li saru fuq pazjenti infettati bl-HBV, l-iktar reazzjoni avversa għal tenofovir disoproxil li seħħet b'mod frekwenti kienet tqalligh (5.4%).

Epatite li tmur għall-aġġar b'mod akut kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament kif ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra epatite B (ara sezzjoni 4.4).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-istima ta' reazzjonijiet avversi għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati f'Tabella 2.

Studji kliniċi dwar HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba f'żewġ studji f'653 pazjent esperjenzati bit-ttrattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal 24 ġimgħa u ukoll fi studju komparattiv double-blind ikkontrollat li fih 600 pazjent li qatt ma kienu ħadu din it-ttrattament qabel, irċievew it-ttrattament b'245 mg tenofovir

disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimgħa.

Studji kliniċi dwar epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HBV hija primarjament ibbażata fuq l-esperjenza f'żewġ studji komparattivi, double-blind u kkontrollati fuq 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard tal-fwied kumpensat li rċivew trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefovir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament għal 384 ġimgħa kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil. Wara tnaqqis inizjali ta' madwar -4.9 ml/min (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) jew -3.9 ml/min/1.73 m² (bl-użu tal-ekwazzjoni tal-modifikazzjoni tad-dieta f'mard renali [MDRD]) wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali wara l-linja bażi tal-funzjoni renali rrapportata f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m² kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

Pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat: Il-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) double-blind, ikkontrollat b'mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċivew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45) jew entecavir (n = 22) għal 48 ġimgħa.

Fil-fergħa tal-istudju dwar tenofovir disoproxil, 7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minħabba avveniment avvers; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-krejinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl sa ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda differenzi statistikament sinifikanti bejn il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat u l-fergħa tal-istudju dwar entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzaw nuqqas ta' tollerabilità. Tlettax fil-mija (6/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 13% (6/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 9% (2/22) tal-grupp ta' entecavir kellhom żieda kkonfermata fil-krejinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'ġimgħa 168, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat, ir-rata ta' mewt kienet ta' 13% (6/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 11% (5/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 14% (3/22) fil-grupp ta' entecavir. Ir-rata ta' karċinoma epatoċellulari kienet ta' 18% (8/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 7% (3/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 9% (2/22) fil-grupp ta' entecavir.

Individwi b'puntegġ għoli ta' CPT fil-linja bażi kienu f'riskju ogħla li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'epatite B kronika rezistenti għal lamivudine: L-ebda reazzjonijiet avversi godda għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati minn studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) li fih 280 pazjent rezistenti għal lamivudine irċivew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 141) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) għal 240 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi b'rabta suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taht skond il-klassi ta' sistema ta' l-organi fil-ġisem u skond il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza hija deskritta 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 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni ħafna:	ipofosfatimja ¹
Mhux komuni:	ipokalmija ¹
Rari:	aċidożi lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna:	sturdament
Komuni:	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, tqalligh
Komuni:	uġiġħ addominali, nefħa addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases
Rari:	stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	aṅġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dgħjufija fil-muskoli ¹
Rari:	osteomaladžja (li tidher bħala wġiġħ fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,2} , majopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</i>	
Mhux komuni:	żieda fil-krejinina, tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi)
Rari:	kollass tal-kliewi akut, kollass tal-kliewi, nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ² , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja
Komuni:	għeja kbira

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 Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniċi kkontrollati randomised jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

HIV-1 u epatite B:

Indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-krejinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici 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

Kienu rrapportati 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 aċidozi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

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

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficjenza 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 tat-trattament (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 tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dan il-mard mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B:

Epatite li tmur għall-aġħar waqt it-trattament

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides zidiet tal-ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet iżjed mill-ULN (limitu ta' fuq tan-normal) u iktar mid-doppju tal-linja bażi seħħew fi 2.6% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil. Żidiet tal-ALT waqt it-trattament kellhom medjan ta' hin biex jibdeu ta' 8 ġimgħat, fiequ bit-tkompliġa tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopja/ml ta' viri li seħħet qabel jew fl-istess hin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

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

F'pazjenti infettati bl-HBV, evidenza klinika u mil-laboratorju ta' epatite li tmur għall-aġħar seħħew wara t-twaqqif tat-terapija tal-HBV (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f' 184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċievew it-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-placebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċievew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji 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'adolessenti infettati b'HIV-1, il-puntegġi \dot{Z} tal-BMD osservati f'individwi li rċievew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċievew placebo. Fi tfal infettati b'HIV-1, il-puntegġi \dot{Z} tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li baqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimgħa) waqqfu l-mediċina tal-istudju minħabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil. Seba' pazjenti kellhom rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m². Fosthom, 3 pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-aħjar wara li twaqqaf tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju randomised (studju GS-US-174-0115) f' 106 pazjenti adolexxenti (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew plaċebo (n = 54) għal 72 ġimgħa u studju randomised (Studju GS-US-174-0144) f' 89 pazjent b'epatite B kronika (b'età minn sentejn sa < 12-il sena) li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 60) jew plaċebo (n = 29) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċievew it-trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi* u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie osservat f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteġġi Z tal-BMD osservati f'individwi li rċievew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċievew plaċebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Anzjani

Tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat f'pazjenti adulti b'indeboliment renali ttrattati b'Tenofovir disoproxil Mylan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Immaniġġjar

Tenofovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demmi; it-tneħħija b'dijalizi tad-demmi medjana ta' tenofovir hi ta' 134 ml/min. Mhux magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħa permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF07

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamici

Tenofovir disoproxil maleate huwa sustanza ta' maleate tal-prodroga tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil huwa assorbit u mibdul għas-sustanza attiva tenofovir, li hija analoga ta' nukleoside monophosphate (nukleotide). Imbagħad tenofovir jinbidel għall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate, terminatur tal-katina obligate, permezz ta' enzimi ċellulari espressi b'mod konstitutiv. Il-hin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat għewwa ċ-ċellula f'celluli mononukleari tad-demem periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li teħel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni għod-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dgħajjef tal-polimerases ċellulari α , β , u γ . F'konċentrazzjonijiet sa 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir ma werja l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-aċidu lattiku f'assay *in vitro*.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC_{50}) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-1_{IIIIB} huwa 1-6 $\mu\text{mol/l}$ f'razza ta' ċelluli tal-limfojdi u 1.1 $\mu\text{mol/l}$ kontra HIV-1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, Ċ, D, E, F, Ġ, u O ta' HIV-1 u kontra HIV_{BaL} f'ċelluli makrofaġi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri attività *in vitro* kontra HIV-2, b' EC_{50} ta' 4.9 $\mu\text{mol/l}$ f'ċelluli MT-4.

Reżistenza: Strejns ta' HIV-1 bi tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir u b'mutazzjoni K65R f'reverse transcriptase intaġħzlu *in vitro* u f'xi pazjenti (ara Effikaċja klinika u sigurtà). Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti li mhux l-ewwel darba li ngħataw sustanzi antiretrovirali bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 reverse transcriptase intaġħzlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji kliniċi fuq pazjenti esperjenzati bit-trattament evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg kontra strejns ta' HIV-1 b'reżistenza għal impedituri ta' nukleoside. Ir-riżultati jindikaw li pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W reverse transcriptase wrew tnaqqis fir-respons għat-terapija ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effetti ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament u pazjenti li qatt ma kienu hađu din it-terapija qabel ġew ippruvati fi provi fuq medda ta' 48 ġimgha u 144 ġimgha rispettivament.

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament u kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimgha. Il-medja bażi ta' l-għadd ta' ċelluli CD4 kien ta' 427 ċelluli/ mm^3 , il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 \log_{10} kopja/ml (78% tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri ta' < 5,000 kopja/ml) u d-dewmien medju tat-trattament għal HIV mogħti qabel kien ta' 5.4 snin. L-analiżi ġenotipika bażi ta' HIV iżolati minn 253 pazjenti wriet li 94% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet reżistenti għal HIV-1 assoċjati ma' l-impedituri ta' nukleoside reverse transcriptase, 58% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' protease u 48% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' non-nukleoside reverse transcriptase.

F'Ġimgha 24, il-bidla medja imkejla fuq hin bil-linja bażi f' \log_{10} livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG_{24}) kienet ta' -0.03 \log_{10} kopja/ml u ta' -0.61 \log_{10} kopja/ml għall-placebo u reċipjenti ta' 245 mg tenofovir disoproxil ($p < 0.0001$). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil dehret fil-bidla medja imkejla fuq hin minn linja bażi f'Ġimgha 24 (DAVG_{24}) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/ mm^3 għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra -11 ċelluli/ mm^3 għall-placebo, valur $p = 0.0008$). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimgha (DAVG_{48} kien ta' -0.57 \log_{10} kopja/ml, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 400 jew

50 kopja/ml kien ta' 41% u 18% rispettivament). Tmien pazjenti (2%) li ħadu t-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil 245 mg żviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimgħa.

Il-fażi ta' l-istudju GS-99-903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimgħa u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil kontra stavudine meta użat f'kombinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1, li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali. Il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 4.91 log₁₀ kopja/ml, 19% tal-pazjenti kellhom infezzjoni sintomatika ta' HIV-1 u 18% kellhom AIDS. Il-pazjenti kienu mqassmin skond il-linja bażi HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4. Tlieta u erbghin fil-mija tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri bażi ta' > 100,000 kopja/ml u 39% kellhom għadd taċ-ċelluli CD4 < 200 ċellula/ml.

B'analizi bil-ħsieb li tfejjaq (tagħrif nieqes u tibdil fit-terapija antiretrovirali (ART) hu kkunsidrat bhala falliment), il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt l-400 kopja/ml u l-50 kopja/ml fl-48 ġimgħa ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimgħa, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt l-400 kopja/ml u l-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

Il-bidla medja tal-linja bażi għal HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4 fi 48 ġimgħa ta' trattament kienu simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.09 u -3.09 log₁₀ kopja/ml; +169 u 167 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). F'144 ġimgħa ta' trattament, il-bidla medja mil-linja bażi baqgħet simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.07 u -3.03 log₁₀ kopja/ml; +263 u +283 ċellula/mm³ fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivament). Reazzjoni konsistenti għat-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil dehret irrISPettivament bil-linja bażi ta' HIV-1 RNA u l-għadd ta' CD4.

Il-mutazzjoni f'K65R seħħet f'percentwal kemmxejn oġhla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew seħħet qabel jew fl-istess hin ma' l-iżvilupp ta' K65R fil-każijiet kollha. Tmien pazjenti kellhom HIV li wriet K65R fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, 7 minn dawn il-każijiet seħħew matul l-ewwel 48 ġimgħa tat-trattament u l-aħħar wieħed seħħ fis-96 ġimgħa. L-ebda żvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimgħa. Pazjent wieħed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil żviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analiżi ġenotipici u fenotipici ma' kienx hemm evidenza ta' rotot oħra għar-reżistenza għal tenofovir.

Dejta dwar l-HBV

Attività antivirali tal-HBV in vitro: L-attività antivirali *in vitro* ta' tenofovir kontra l-HBV kienet evalwata fir-razza ta' ċelluli HepG2 2.2.15. Il-valuri EC₅₀ għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.14 sa 1.5 µmol/l, bil-valuri CC₅₀ (50% ta' konċentrazzjoni taċ-ċitotossicità) ta' > 100 µmol/l.

Reżistenza: Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċja klinika u sigurtà). F'assaġġi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbjet iktar minn dik ta' l-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbjet iktar minn dik ta' l-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbjet iktar minn dik ta' l-istrejns naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensitivi għal tenofovir b'valuri EC₅₀ li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik ta' l-istrejns naturali tal-virus.

Effikaċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f' mard kumpensat u mhux kumpensat hi bbażata fuq risponsi viroloġiċi, bijokimiċi u seroloġiċi f' pazjenti adulti b'epatite B kronika b' HBeAg pożittiv u b' HBeAg negattiv. Pazjenti ttrattati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu hađu din it-terapija qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b' mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istoloġiċi f' pazjenti kumpensati.

Esperjenza f' pazjenti b' mard tal-fwied kumpensat f' ġimgha 48 (studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103)

Riżultati wara 48 ġimgha minn żewġ studji ta' fażi 3 li kienu randomised u double-blind li qabblu tenofovir disoproxil ma' adefovir dipivoxil f' pazjenti adulti b' mard tal-fwied kumpensat huma ppreżentati f' Tabella 3 hawn taħt. Studju GS-US-174-0103 twettaq fuq 266 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg pożittivi filwaqt li studju GS-US-174-0102 twettaq fi 375 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg negattivi u HBeAb pożittivi.

F' dawn iż-żewġ studji, tenofovir disoproxil kien superjuri b' mod sinifikanti għal adefovir dipivoxil għal-fini tal-effikaċja primarja ta' rispons shiħ (definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell. It-trattament b' tenofovir disoproxil 245 mg kien ukoll assoċjat ma' porzjonijiet akbar b' mod sinifikanti ta' pazjenti b' DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, meta mqabbel mat-trattament b' adefovir dipivoxil 10 mg. Iż-żewġ trattamenti pproduċew riżultati simili fir-rigward ta' rispons istoloġiku (definit bħala titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell) f' ġimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Fi studju GS-US-174-0103, proporzjon akbar b' mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' adefovir dipivoxil, kellu ALT normalizzat u kiseb tnaqqis ta' HBsAg f' ġimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taħt).

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja f' pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u f' pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg kumpensat f' ġimgha 48

Parametru	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Rispons shiħ (%)^a	71*	49	67*	12
Istoloġija Rispons istoloġiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mill-linja bażi^c (log ₁₀ kopja/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzat ^d	76	77	68*	54
Seroloġija (%) Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBeAg	mhux applikabbli	mhux applikabbli	22/21	18/18
Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBsAg	0/0	0/0	3*/1	0/0

* Valur p *versus* adefovir dipivoxil ta' < 0.05.

^a Rispons shiħ definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^c Tibdil medjan mil-linja bażi DNA tal-HBV sempliciment tirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja bażi u l-limitu ta' l-osservazzjoni (LOD) ta' l-assaġġ.

^d Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

Tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]); il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' l-assaġġ Roche Cobas Taqman HBV), meta mqabbel ma' adefovir dipivoxil (studju GS-US-174-0102; 91%, 56% u studju GS-US-174-0103; 69%, 9%), rispettivament.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides (n = 51) u pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides (n = 375) u f'pazjenti b'ALT normali (n = 21) u ALT anormali (n = 405) fil-linja bażi meta l-istudji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 kienu kkombinati. Disa' u erbghin mill-51 pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu ttrattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebghin fil-mija ta' pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides imexxielhom jiksbu rispons sħiħ għat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma ngħataw nukleosides kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Il-pazjenti kollha b'ALT normali fil-linja bażi u 88% ta' pazjenti b'ALT anormali fil-linja bażi kisbu trażżin tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml.

Esperjenza lilhemm minn 48 ġimgħa fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103

Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, wara li rċivew trattament double-blind għal 48 ġimgħa (jew tenofovir disoproxil 245 mg jew adefovir dipivoxil 10 mg), il-pazjenti li qalbu mingħajr l-ebda interruzzjoni fit-trattament għal tenofovir disoproxil open-label. Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, 77% u 61% tal-pazjenti komplew fl-istudju sa 288 ġimgħa, rispettivament. F'ġimgħat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trażżin virali, ir-risponsi bijokimiċi u serologiċi nżammu bit-tkomplija tat-trattament b'tenofovir disoproxil (ara Tabelli 4 u 5 hawn taħt).

Tabella 4: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat f'ġimgħa 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label

Parametru ^a	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg (bħala) n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Ġimgħa	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzat ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) Tnaqqis/sero- konverżjoni ta' HbeAg Tnaqqis/sero- konverżjoni ta' HbsAg	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 1/1 ⁿ	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0	mhux appli- kabbli 0/0 ^k	mhux appli- kabbli 1/1 ⁿ	mhux appli- kabbli 1/1 ⁿ

^a Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analiżi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgħa 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll daww li spicċaw ġimgħa 384, huma inkluzi fid-denominatur.

^b 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 ġimgħa open-label.

^c 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^d Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 ġimgħa open-label.

^f 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^g 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 ġimgħa open-label.

^h 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

ⁱ 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 ġimgħa open-label.

^j 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^k Pazjent wiehed f' dan il-grupp sar negattiv għal HBsAg għall-ewwel darba fil-viżta ta' ġimgħa 240 u kien għadu fl-istudju fil-hin li d-dejta twaqqfet. Madankollu, it-telf tal-HBsAg fl-individwu fl-ahħar mill-ahħar ġie kkonfermat fil-viżta sussegwenti.

^l 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 ġimgħa open-label.

^m 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

ⁿ Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jeskludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

^o 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 ġimgħa open-label.

^p 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

Tabella 5: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg kumpensat f'ġimgħa 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label

Parametru ^a	Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Ġimgħa	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzat ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Seroloġija (%) Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HbeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HbsAg	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analiżi LTE) - Pazjenti li waqfqu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgħa 384 minhabba riżultat ahħari definit mill-protokoll, kif ukoll dawh li spiċċaw ġimgħa 384, huma inkluzi fid-denominatur.

^b 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 ġimgħa open-label.

^c 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^d Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oghla mill-ULN fil-linja bażi.

^e 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 ġimgħa open-label.

^f 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^g Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jinkludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-ITT).

^h 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 ġimgħa open-label.

ⁱ 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^j 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 ġimgħa open-label.

^k 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^l Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jeskludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

^m 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 ġimgħa open-label.

ⁿ 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

^o 48 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 ġimgħa open-label.

^p 48 ġimgħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 ġimgħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

Dejta akkoppjata fil-linja bażi u bijopsija tal-fwied f'ġimgħa 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjenti li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'ġimgħa 240 (ara Tabella 6 hawn taht). Ħamsa u disghin fil-mija (225/237) tal-pazjenti mingħajr ċirrozi fil-linja bażi u 99% (93/94) tal-pazjenti b'ċirrozi fil-linja bażi jew ma kellhom l-ebda bidla jew titjib fil-fibrozi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak). Mill-94 pazjent b'ċirrozi fil-linja bażi (punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak: 5-6), 26% (24) ma kellhom l-ebda bidla fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni ta' ċirrozi sa ġimgħa 240 bi tnaqqis fil-punteġġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

Tabella 6: Rispons istoloġiku (%) f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 240 meta mqabbla mal-linja bażi

	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pożittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 ^d	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Rispons istoloġiku ^{ab} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Il-popolazzjoni użata għal analiżi ta' istoloġija kienet tinkludi biss pazjenti b'dejta disponibbli tal-bijopsija tal-fwied (Nieqsa = Esklużi) sa gimgha 240. Ir-rispons wara ż-żieda ta' emtricitabine hu eskluż (total ta' 17-il individwu fiż-żewġ studji).

^b Titjib fil-punteġġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell.

^c 48 gimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn sa 192 gimgha open-label.

^d 48 gimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn sa 192 gimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

L-esperjenza f'pazjenti infettati wkoll bl-HIV u li kellhom esperjenza ta' lamivudine fil-passat

Fi studju randomised li dam 48 gimgha, ikkontrollat u double-blind, dwar tenofovir disoproxil 245 mg f'pazjenti adulti ko-infettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tas-serum DNA tal-HBV fil-linja bażi f'pazjenti randomised fil-parti ta' l-istudju dwar tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopja/ml (n = 27). It-ttrattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja tad-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja bażi, fil-pazjenti li għalihom kien hemm dejta ta' 48 gimgha, ta' -5.74 log₁₀ kopja/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'gimgha 48.

L-esperjenza f'pazjenti b'replikazzjoni virali persistenti (studju GS-US-174-0106)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew ta' tenofovir disoproxil 245 mg flimkien ma' 200 mg ta' emtricitabine giet evalwata fi studju randomised u double-blind (studju GS-US-174-0106), f'pazjenti adulti li kienu HBeAg pożittivi u pazjenti adulti li kienu HBeAg negattivi li kellhom viremija persistenti (DNA tal-HBV ta' ≥ 1,000 kopja/ml) waqt li kienu qed jirċievu adefovir dipivoxil 10 mg għal iktar minn 24 gimgha. Fil-linja bażi, 57% tal-pazjenti randomised għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti randomised għal emtricitabine flimkien ma' grupp tat-ttrattament b'tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'gimgha 24, it-ttrattament b'kors li kien fih tenofovir disoproxil, irriżulta f'66% (35/53) tal-pazjenti b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml) kontra 69% (36/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.672). Flimkien ma' dan, 55% (29/53) tal-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [< 29 IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' l-assaġġ Roche Cobas TaqMan HBV) kontra 60% (31/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.504). Il-paraguni bejn il-gruppi tat-ttrattament lilhemm minn gimgha 24 huma diffiċli biex wiehed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-ttrattament għal open-label emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil. Studji fit-tul biex jevalwaw il-benefiċċju/riskju tal-bi-terapija b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'monoinfezzjoni ta' HBV għadhom għaddejnin.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat f'48 gimgha (studju GS-US-174-0108)

Studju GS-US-174-0108 huwa studju randomised, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45), u entecavir (n = 22), f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat. Fil-fergħa tal-istudju bit-ttrattament b'tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' punteġġ CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta' 5.8 log₁₀ kopja/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linja bażi. Tnejn u erbgħin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Ir-riżultati aħharin tas-sigurtà ko-primarja kienu t-twaqqif minhabba avveniment avvers u zieda

kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta' < 2 mg/dl.

F'pazjenti b'puntegġi CPT ta' ≤ 9 , 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi tat-trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV < 400 kopja/ml wara 48 ġimgha ta' trattament.

Globalment, id-dejta miskuba minn dan l-istudju hi limitata wisq biex wiehed jasal għal xi konklużjonijiet definittivi dwar il-paragun ta' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kontra tenofovir disoproxil, (ara Tabella 7 hawn taht).

Tabella 7: Parametri tas-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat f'ġimgha 48

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Nuqqas ta' tollerabilità (twaqqif permanenti tal-medicina tal-istudju minhabba li jiżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Żieda kkonfermata fil-kreatinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja bażi jew serum phosphate ikkonfermat ta' < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) < 400 kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' ≥ 2 punti fis-CPT mil-linja bażi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja bażi fil-puntegġ CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil-linja bażi fil-puntegġ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

^a valur p li qabel il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju dwar entecavir = 0.622,

^b valur p li qabel il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergħa tal-istudju dwar entecavir = 1.000.

Esperjenza lilhemm minn 48 ġimgha fi studju GS-US-174-0108

Bl-użu ta' wiehed li ma wasalx sal-aħħar/qlib = analiżi tal-falliment, 50% (21/42) tal-individwi li rċievew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċievew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċievew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimgha 168.

Esperjenza f'pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine wara 240 ġimgha (studju GS-US-174-0121)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ġew evalwati fi studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) f'pazjenti HBeAg pożittivi u pazjenti HBeAg negattivi (n = 280) b'mard tal-fwied kumpensat, viremija (DNA tal-HBV $\geq 1,000$ IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' rezistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta'

reżistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja bażi. Mija u wiehed u erbghin u 139 individwu adulti kienu randomised fil-fergħa tal-istudju dwar trattament b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ fergħat tal-istudju dwar it-trattament: fil-linja bażi, 52.5% tal-individwi kienu HBeAg negattivi, 47.5% kienu HBeAg pożittivi, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta' 6.5 log₁₀ kopja/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

Wara 240 ġimgħa ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 ġimgħa ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 115 mill-139 individwu (83%) kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 59 mit-83 individwu (71%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Fost l-individwi HBeAg pożittivi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimgħa 240. Fl-individwi HBeAg pożittivi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 13 minn 68 individwu (19%) kellhom telf ta' HBeAg, u 7 minn 68 individwu (10%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimgħa 240. Żewġ individwi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBeAg sa ġimgħa 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Hames individwi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBeAg bi 2 minn dawn il-5 individwi li kellhom serokonverżjoni għal anti-HBs.

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u għoxrin pazjent li kienu HBeAg negattivi (GS-US-174-0102, n = 250) u HBeAg pożittivi (GS-US-174-0103, n = 176) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Mitejn u hmistax-il pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) u pożittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'adefovir dipivoxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi) irċievw tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 168 ġimgħa. Dejta ġenotipika minn iżolati HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 6/8 pazjenti b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acids assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma giet żvelata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimgħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acid assoċjata ma' reżistenza ta' tenofovir disoproxil ma giet żvelata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-74-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet tar-reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, irċievw tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 240 ġimgħa. Kumulattivament, kien hemm 4 pazjenti li kellhom episodju viremiku (DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml) fl-aħħar punt ta' żmien tagħhom fuq tenofovir disoproxil. Fosthom, dejta tas-sekwenza minn iżolati HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 2 pazjenti minn 4. L-ebda sostituzzjonijiet ta' amino acids assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0115), 52 pazjent (li jinkludu 6 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċievw tenofovir disoproxil blinded għal mhux aktar minn 72 ġimgħa u mbagħad 51/52 pazjent qalbu għal tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir

disoproxil-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet ġenotipiċi saru fuq il-pazjenti kollha f' dan il-grupp b' DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f' ġimgħa 48 (n = 6), f' ġimgħa 72 (n = 5), f' ġimgħa 96 (n = 4), f' ġimgħa 144 (n = 2), u f' ġimgħa 192 (n = 3). Erbgħa u ħamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b' mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċivew trattament bi placebo blinded għal 72 ġimgħa, u 52/54 pazjent segwew b' tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet tal-ġenotip twettqu fuq il-pazjenti kollha f' dan il-grupp b' HBV DNA > 400 kopja/mL f' ġimgħa 96 (n = 17), f' ġimgħa 144 (n = 7), u f' ġimgħa 192 (n = 8). L-ebda sostituzzjonijiet ta' amino acids assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati f' dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0144), *data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li rċivew tenofovir disoproxil blinded kienet disponibbli għal 9 pazjenti minn 10 f' ġimgħa 48 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt it-trattament minn pazjenti li qalbu għal tenofovir disoproxil open-label minn tenofovir disoproxil blinded (il-grupp TDF-TDF) jew mill-placebo (il-grupp PLB-TDF) wara mill-inqas 48 ġimgħa ta' trattament blinded kienet disponibbli għal 12-il pazjent minn 16 f' ġimgħa 96, 4 pazjenti minn 6 f' ġimgħa 144 u 4 pazjenti minn 4 f' ġimgħa 192 li kellhom DNA tal-HBV fil-plażma ta' > 400 kopja/mL. L-ebda sostituzzjoni ta' acidi amminiċi assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata f' dawn l-iżolati sa ġimgħat 48, 96, 144 jew 192.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Fl-istudju GS-US-104-0321, f' 87 pazjent adolexxenti infettati b' HIV-1 esperjenzati bit-trattament minn età ta' 12 sa < 18-il sena kienu ttrattati b' tenofovir disoproxil (n = 45) jew bi placebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR) għal 48 ġimgħa. Minhabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, benefiċċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-placebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f' ġimgħa 24. Madankollu, hu mistenni benefiċċju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F' pazjenti li rċivew trattament b' tenofovir disoproxil jew bi placebo, il-medja tal-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tal-parti t' isfel tas-sinistra kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f' ġimgħa 48 (fit-tmiem tal-fażi double-blind) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tal-parti t' isfel tas-sinistra, u ta' -0.254 u -0.179 fil-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u tal-placebo, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda 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 wieħed fil-grupp tal-placebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t' isfel tas-sinistra (definit bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgħa ta' trattament b' tenofovir disoproxil, il-puntegġi \dot{Z} tal-BMD naqsu b' -0.341 għal-parti t' isfel tas-sinistra u b' -0.458 għall-ġisem kollu.

Fi studju GS-US-104-0352, 97 pazjent li kienu diġà rċivew it-trattament fil-passat, li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena bi trażżin viroloġiku stabbli u li kienu fuq korsijiet li kien fihom stavudine jew zidovudine, intgħażlu b' mod każwali biex jew jissostitwixxu stavudine jew zidovudine ma' tenofovir disoproxil (n = 48) jew ikomplu fuq il-kors oriġinali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimgħa. F' ġimgħa 48, 83% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b' tenofovir disoproxil u 92% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine kellhom konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA ta' < 400 kopji/ml. Id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li żammew < 400 kopja/ml f' ġimgħa 48 kienet primarjament influwenzata min-numru oghla ta' twaqqif fil-grupp ta' trattament b' tenofovir disoproxil. Meta d-dejta nieqsa ġiet eskluża, 91% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament b' tenofovir disoproxil u 94% tal-pazjenti fil-grupp ta' trattament bi 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 kienu qed jirċievu trattament b' tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tas-sinistra tad-

dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-punteġġ \bar{Z} tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimġha 48 (fit-tmien tal-faži li fiha l-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-punteġġ \bar{Z} tal-BMD tas-sinsla tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-punteġġ \bar{Z} tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-għadam fis-sinsla tad-dahar f'ġimġha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-għadam madwar il-ġisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Individwu wieħed li ġie ttrattat b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li ġew ittrattati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti (> 4%) ta' BMD fis-sinsla tad-dahar f'ġimġha 48. Il-punteġġi \bar{Z} tal-BMD naqsu b'-0.012 fis-sinsla tad-dahar u b'-0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimġha. Il-punteġġi \bar{Z} tal-BMD ma ġewx aġġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjartiku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimġha).

Epatite B kronika: Fi studju GS-US-174-0115, 106 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn 12 sa < 18-il sena b'infezzjoni HBV kronika [DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, b'livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja ($\geq 2 \times$ ULN) jew passat mediku ta' livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja fl-aħħar 24 xahar] kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimġha. L-individwi li hadu sehem kellhom fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, iżda setgħu irċievew korsijiet ta' trattament ibbażati fuq interferon (> 6 xhur qabel l-iscreening) jew kwalunkwe terapija oħra li ma fihix tenofovir disoproxil li fiha terapija anti-HBV nucleoside/nucleotide orali (> 16-il ġimġha qabel l-iscreening). F'ġimġha 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) ta' pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Erba' u sebghin fil-mija (26/35) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimġha 72 meta mqabbla ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-placebo. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat qatt ma ngħataw nucleos(t)ide (n = 20) u f'pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide (n = 32), li jinkludu pazjenti rezistenti għal lamivudine (n = 6). Hamsa u disghin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat qatt ma ngħataw nucleos(t)ide, 84% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide, u 83% tal-pazjenti rezistenti għal lamivudine, kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'ġimġha 72. Wieħed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide fil-passat ingħataw lamivudine. F'ġimġha 72, 96% (27/28) ta' pazjenti immuni-attivi (DNA tal-HBV ta' $\geq 10^5$ kopji/ml, ALT fis-serum ta' > 1.5 x ULN) fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Hamsa u sebghin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f'ġimġha 72 meta mqabbla ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-placebo.

Wara 72 ġimġha ta' trattament f'parteciċpanti li ntgħażlu b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jaqleb għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa Ġimġha 192. Wara Ġimġha 72, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86.5% (45/52) mill-individwi fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kellhom HBV-DNA < 400 kopja/mL f'Ġimġha 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'HBV DNA < 400/mL żdied b'mod sinifikanti wara li bdew it-trattament b'tenofovir disoproxil open-label (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil): 74.1% (40/54) mill-individwi fil-grupp PLB-tenofovir disoproxil kellhom HBV DNA < 400 kopja/mL f'Ġimġha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'Ġimġha 192 fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kien 75.8% (25/33) fost dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi u 100.0% (2 minn 2 individwi) fost dawk li kienu negattivi għal HBeAg fil-linja bażi. Percentwali simili ta' individwi fil-gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil u PLB-tenofovir disoproxil (37.5% u 41.7%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBe matul Ġimġha 192.

Id-dejta dwar id-Densità tal-Minerali tal-Ghadam (BMD) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8:

Tabella 8: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Ghadam fil-Linja Baži, Ġimgha 72 u 192

	Linja Baži		Ġimgha 72		Ġimgha 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ^a	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.37 (0.946)	-0.44 (0.920)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja baži tal-ispina lumbari ^a	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu ^a	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z BMD tal-linja baži tal-ġisem kollu ^a	MA	MA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ispina lumbari ^b	MA	MA	1.9% (individwu wiehed)	0%	3.8% (2 individwi)	3.7% (2 individwi)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollu ^b	MA	MA	0%	0%	0%	1.9% (individwu wiehed)
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	MA	MA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	MA	MA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

MA = Mhux Applikabbli

^a Punteġġi Z tal-BMD mhux aġġustati għat-tul u l-piż

^b Punt ahħari primarju tas-sigurtà matul Ġimgha 72

Fi studju GS-US-174-0144, 89 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena b'epatite B kronika ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg (n = 60) jew plaċebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimgha. L-individwi kellhom ikunu li fil-passat qatt ma nġataw tenofovir disoproxil, b'DNA tal-HBV ta' >10⁵ kopji/mL (~ 4.2 log₁₀ IU/mL) u ALT >1.5 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) fl-ittestjar. F'ġimgha 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL). Sitta u sittin fil-mija (38 minn 58) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimgha 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-plaċebo. Ħamsa u għoxrin fil-mija (14 minn 56) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u 24% (7 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f'Ġimgha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'individwi li qatt ma nġataw trattament fil-passat u li jkunu ħadu trattament qabel b'76% (38/50) tal-individwi li qatt ma nġataw trattament fil-passat u 80% (8/10) tal-individwi li jkunu ħadu trattament qabel jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien simili wkoll f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg meta mqabbla ma' dawk li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja baži b'77% (43/56) tal-individwi pożittivi għal HBeAg u 75.0% (3/4) tal-individwi negattivi għal HBeAg jiksbu DNA tal-

HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f' Ġimgħa 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja bażi kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Placebo. Il-maġġoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi C (43.8%) jew D (41.6%) bi frekwenza iktar baxxa u simili tal-ġenotipi A u B (6.7% kull wiehed). Individwu wiehed biss li ġie randomised għall-grupp ta' TDF kien ta' ġenotip E fil-linja bażi. B'mod ġenerali, ir-risponsi għat-trattament għal tenofovir disoproxil kienu simili għall-ġenotipi A, B, C u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f' Ġimgħa 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimgħa ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgħa 192. Wara ġimgħa 48, is-soppressjoni viroloġika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 83.3% (50/60) tal-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/ml) f' ġimgħa 192. Fost l-individwi li rċievew placebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċievew trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 62.1% (18/29) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL f' ġimgħa 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f' ġimgħa 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbażi ta' kriterji ta' laboratorju ċentrali). Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa ġimgħa 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f' ġimgħa 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f' ġimgħa 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u C kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F' ġimgħa 192 għadha tiġi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'titjib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimgħa (55%).

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0144 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

Tabella 9: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimgħa 48 u Ġimgħa 192

	Linja Bażi		Ġimgħa 48		Ġimgħa 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari	-0.08 (1.044)	-0.31 (1.200)	-0.09 (1.056)	-0.16 (1.213)	-0.20 (1.032)	-0.38 (1.344)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ispina lumbari	NA	NA	-0.03 (0.464)	0.23 (0.409)	-0.15 (0.661)	0.21 (0.812)
Medja (SD) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ġisem kollu	-0.46 (1.113)	-0.34 (1.468)	-0.57 (0.978)	-0.05 (1.360)	-0.56 (1.082)	-0.31 (1.418)
Bidla medja (SD) mill-punteġġ Z tal-BMD tal-linja bażi tal-ġisem kollu	NA	NA	-0.18 (0.514)	0.26 (0.516)	-0.18 (1.020)	0.38 (0.934)
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' ≥ 4% mil-linja bażi fil-BMD tal-ispina lumbari ^a	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' ≥ 4% mil-linja bażi fil-BMD tal-ġisem kollu ^a	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%

	Linja Baži		Ġimgha 48		Ġimgha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Żieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

^a L-ebda individwu iehor ma kellu tnaqqis ta' $\geq 4\%$ fil-BMD wara ġimgha 48

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'tenofvir disoproxil f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-HIV u epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tenofvir disoproxil huwa prodrug ta' l-ester li jinħall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofvir u formaldehide.

Tenofvir jinbidel intraċellularment għall-monophosphate ta' tenofvir u għall-komponent attiv, tenofvir diphosphate.

Assorbiment

Wara l-għoti mill-ħalq ta' tenofvir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofvir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f'tenofvir. L-għoti ta' doži multipli ta' tenofvir disoproxil mal-ikel lill-pazjenti infettati b'HIV irriżulta f' medja (%CV) ta' valuri ta' tenofvir C_{max} , AUC, u C_{min} ta' 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml u 64.4 (39.4%) ng/ml, rispettivament. Konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofvir jidhru fis-serum fi żmien siegħa mill-għoti tad-doża fl-istat sajjem u fi żmien sagħtejn minn meta jittiehed mal-ikel. Il-biodisponibilità orali ta' tenofvir minn tenofvir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet ta' madwar 25%. L-għoti ta' tenofvir disoproxil ma' ikla li fiha ħafna xaħam għolliet il-biodisponibilità orali, bi żieda fl-AUC ta' tenofvir ta' madwar 40% u C_{max} b' madwar 14%. Wara l-ewwel doża ta' tenofvir disoproxil f'pazjenti li kienu kielu, il-medjana ta' C_{max} fis-serum kienet ta' bejn 213 u 375 ng/ml. Madankollu, l-għoti ta' tenofvir disoproxil ma' ikla ħafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' tenofvir.

Distribuzzjoni

Wara l-għoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofvir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-għoti mill-ħalq tenofvir disoproxil, tenofvir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet isehħu fil-kontenut tal-kliewi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniċi). Ir-rabta *in vitro* ta' tenofvir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, oghla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofvir 0.01 sa 25 µg/ml.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofvir disoproxil u lanqas tenofvir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f'konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment oghla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofvir ma inibixxiex *in vitro* l-metabolizmu tal-mediċina medjata minn xi wieħed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-mediċina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofvir disoproxil f'konċentrazzjoni ta' 100 µmol/l ma kellux effett fuq xi iżoformi ta' CYP450 ħlief CYP1A1/2, fejn tnaqqis żgħir (6%) imma statistikament sinifikanti fil-metabolizmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jsehħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofvir disoproxil u prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP450.

Eliminazzjoni

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliewi 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-ġhoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali ġiet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliewi ġiet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (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 jittieħed mill-ħalq il-ħin terminali biex tenofovir jonqos bin-nofs hu ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

L-istudji stabbilixxew il-passaġġ tas-sekrezzjoni tubulari attiva ta' tenofovir li jkun influż ġoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajoniċi organiċi umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluż ġol-awrina mill-proteina 4 reżistenti kontra ħafna mediċini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dożaġ ta' 75 sa 600 mg u ma kienux affettwati b'doża ripetuta f'xi livell ta' dożaġġ.

Età

Studji farmakokinetiċi ma sarux fuq l-anzjani (aktar minn 65 sena).

Sess

Informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetiċi ta' tenofovir fin-nisa ma jindika l-ebda effett importanti fuq is-sess.

Etniċità

Il-farmakokinetiċi ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1: Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' tenofovir ġiet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati b'HIV-1 (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu jiżnu ≥ 35 kg. Il-medja (\pm SD) tas- C_{max} u tal- AUC_{tau} huma ta' 0.38 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$ u 3.39 ± 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, rispettivament. L-esponiment ta' tenofovir miksub f'pazjenti adolexxenti li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika: L-esponiment ta' tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux b'tenofovir disoproxil 245 mg pilloli fi tfal li kellhom inqas minn 12-il sena jew li kellhom indeboliment renali.

Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu deċiżi wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil lil 40 pazjent adulti mhux infettati b'HIV, u dawk mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali definiti skond il-linja bażi tat-tneħħija 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). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment medju tat-tenofovir (%CV) żdiedet minn

2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b'CrCl > 80 ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever. Ir-rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment renali bi żieda fl-intervall bejn id-dożaġġ, huma mistennija li jirriżultaw f'livelli oġġla tal-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma u livelli aktar baxxi ta' C_{min} f'pazjenti b'indeboliment renali meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dan m'humiex magħrufa.

F'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) li jeħtieġu d-dijalizi tad-demmm, bejn is-sessjonijiet tad-dijalizi, il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir żdiedu sostanzjalment fi żmien 48 siegħa u laħqu medja ta' C_{max} ta' 1,032 ng/ml u medja ta' AUC_{0-48h} ta' 42,857 ng·h/ml.

Huwa rrakkomandat li l-intervall bejn id-dożaġġ ta' 245 mg tenofovir disoproxil jinbidel f'pazjenti adulti b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 ml/min jew f'pazjenti li diġa għandhom ESRD u jeħtieġu d-dijalizi (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir f'pazjenti li ma' jiehdux id-dijalizi tad-demmm, b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immanigġjata minn dijalizi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijalizi ma' għewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma' għietx studjata. M'hemm dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

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

Farmakokinetika intraċellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demmm periferali mhux proliferattivi (PBMCs) il-ħin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-ħin biex il-livell ta' PBMCs stimulat minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 siegħat.

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

Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika ma' juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (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 għuvenili infettati f'esponimenti għoljin ħafna wara dożaġġ taħt 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'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

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

f'epatociti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analisi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

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

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

Is-sustanza attiva tenofovir disoproxil u l-prodotti ta' trasformazzjoni ewlenin tagħha huma persistenti fl-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Hydroxypropylcellulose, sostituzzjoni baxxa
Silica, kollojdi anidridu
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose
Lactose monohydrate
Titanium dioxide (E171)
Triacetin
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Għall-fliexken biss:

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: uża fi żmien 90 jum

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

Flixxun tal-high density polyethylene (HDPE) b'tapp li ma jinfetaħx mit-tfal tal-polypropylene (PP) b'tajjara li fiha inforra tas-siġillar tal-induzzjoni tal-aluminju u dessikant (silica gel), disponibbli fid-

daqsijiet tal-pakketti li ġejjin: 30 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksija b'rita.

Pakketti bil-folji tal-OPA/Aluminju/PE/Dessikant/PE-Aluminju li fihom 10 jew 30 pillola miksija b'rita.

Pakkett bil-folji perforati b'doża waħda tal-OPA/Aluminju/PE/Dessikant/PE-Aluminju li fihom 30 x 1 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002
EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 08 Dicembru 2016
Data tal-aħhar tiġdid: 26 Awwissu 2021

10. DATA TA' REVIZJONI 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 GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
L-Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, 2900,
L-Ungerija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

KARTUNA TAL-FLIXKUN U TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tenovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bhala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

<kartuna biss>

Data tal-ftuħ:

<għat-tikketta u l-kartuna tal-flixxun>

Wara li tifthu għall-ewwel darba uża fi żmien 90 ġurnata

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/16/1129/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[kartuna biss]

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bhala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pilloli 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
Wara li tifthu għall-ewwel darba, użah fi żmien 90 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/16/1129/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARTUNA TA' ĠEWWA TAL-PAKKETT MULTIPLU U TIKKETTA TAL-FLIXKUN (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

<Għall-kartuna ta' ġewwa tal-pakkett multiplu:>

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

<għall-kartuna biss>

Data meta jinfetaħ:

<għat-tikketta u l-kartuna tal-flixxun>

Wara li tifthu għall-ewwel darba, użah fi żmien 90 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-kontenitur oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/16/1129/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bhala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

30 × 1 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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

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

EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tenofovir disoproxil mylan 245 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita
tenofovir disoproxil

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita 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 terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek 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 Tenofovir disoproxil Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tenofovir disoproxil Mylan
3. Kif għandek tiehu Tenofovir disoproxil Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Tenofovir disoproxil Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Jekk din il-medicina nghatat b'riċetta għat-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi indirizzata għat-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ, jekk jogħġbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

1. X'inhu Tenofovir disoproxil Mylan u għalxiex jintuża

Tenofovir disoproxil Mylan fih s-sustanza attiva, *tenofovir disoproxil*. Din is-sustanza attiva hi medicina *antiretrovirali* jew antivirali li tintuża biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV jew tal-HBV jew it-tnejn. Tenofovir hu impeditur tan-*nukleotide reverse transcriptase*, ġeneralment magħruf bħala NRTI u jaħdem billi jinterferixxi mal-ħidma normali tal-enzimi (fl-HIV reverse transcriptase; fl-epatite B *polymerase tad-DNA*) li huma essenzjali biex il-virus jirriproduċu lilhom infushom. Fl-HIV Tenofovir disoproxil Mylan għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli huma trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus ta' l-Immunodeficienza Umana). Il-pilloli huma adatti għal:

- **adulti**
- **adolessenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'medicini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minħabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli huma wkoll trattament għall-epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV (virus ta' l-epatite B). Il-pilloli huma adattati għal:

- **adulti**
- **adolessenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena.**

Mhux bilfors irid ikollok l-HIV biex tkun ittrattat/a b'Tenofovir disoproxil Mylan għall-HBV.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Tenofovir disoproxil Mylan inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut ma' l-infezzjoni tal-HIV. Tista' wkoll tghaddi l-HIV jew l-HBV lill-oħrajn, u għalhekk hu important li tiehu prekawzjonijiet biex ma tinfettax nies oħrajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tenofovir disoproxil Mylan

Tihux Tenofovir disoproxil Mylan

- **Jekk inti allergiku** għal tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina mniżżla fis-sezzjoni 6.

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatement u tihux Tenofovir disoproxil Mylan.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Oqgħod attent/a li ma tinfettax persuni oħrajn.** Xorta tista' tgħaddi l-HIV meta tkun qiegħed tieħu din il-medicina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet mehtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Tenofovir disoproxil Mylan ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lill-ħaddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew tniġġiż tad-dem. Għandek tkompli tiehu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan iseħh.
- **Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti kellek mard fil-kliewi jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tiegħek.** Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jinghata lil adolexxenti li għandhom problemi tal-kliewi fil-prezent. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-dem biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Tenofovir disoproxil Mylan jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek matul it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-dem matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tiegħek. Jekk inti adult, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieħu l-pilloli inqas ta' spiss. Tnaqqasx id-doża li għaliha ngħatajt riċetta, hlief jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħmel hekk.

Tenofovir disoproxil Mylan normalment ma jittehidx ma' medicini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara *Medicini oħra u Tenofovir disoproxil Mylan*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba f'gimgha.

- **Problemi fl-għadam.** Xi pazjenti adulti bl-HIV li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (il-mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-dem fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-gisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju li wieħed jista' jiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma: ebusija tal-gogi, ugiġh u wegghat (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispallejn) u diffikultà fiċ-ċaqliq. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wgiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirrizultaw fi ksur) jistgħu jseħhu wkoll minħabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom ugiġh 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 b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msahħah.

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 tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

- **Kellem lit-tabib tieghek jekk inti qabel kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b' mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew C kronika, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni ta' l-epatite B, it-tabib tieghek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar trattament għalik. Jekk għandek passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tieghek jista' jagħmillek testijiet tad-demem biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tieghek.
 - **Oqghod attent/a għall-infezzjonijiet.** Jekk għandek infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u għandek infezzjoni, inti tista' tiżviluppa sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew is-sintomi ta' infezzjoni eżistenti jistgħu imorru għall-aghbar għaladarba jinbeda t-trattament b'Tenofovir disoproxil Mylan. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejba ta' għismek qed tiġġielel lill-infezzjoni. Oqghod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli tibda tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **għid lit-tabib tieghek minnufih.**
- Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehh meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tieghek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tieghek immedjatament biex tftitx it-trattament meħtieġ.
- **Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tieghek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Tenofovir disoproxil Mylan ma giex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Tenofovir disoproxil Mylan, it-tabib tieghek ser jimmonitorjak b'attenzjoni.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg huma **adatti** għal:

- **Adolexxenti infettati bl-HIV-1 li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg u li diġà ġew ittrattati fil-passat** b'mediċini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji
- **Adolexxenti infettati bl-HBV li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg.**

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg **mhum** adatti għall-gruppi li ġejjin:

- **Mhux għal tfal infettati bl-HIV-1** (taħt it-12-il sena).
- **Mhux għal tfal infettati bl-HBV** (taħt it-12-il sena).

Għad-dożaġġ ara sezzjoni 3, *Kif għandek tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan.*

Mediċini oħra u Tenofovir disoproxil Mylan

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

Twaqqaf l-ebda mediċini kontra l-HIV li jkun tak riċetta għalihom it-tabib tieghek meta tibda tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan jekk għandek kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.

- **M'għandekx tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan** jekk diġà qed tiegħu mediċini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tihux Tenofovir disoproxil Mylan flimkien ma' mediċini li fihom adefovir dipivoxil (mediċina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).
- **Hu importanti ħafna li tgħid lit-tabib tieghek jekk qed tiegħu mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliwi tieghek.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni batterjali),
 - amphotericin B (għal infezzjoni fungali),
 - foscarnet, ganciclovir jew cidofovir (għal infezzjoni virali),
 - interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer),
 - adefovir dipivoxil (għal HBV),
 - tacrolimus (għat-trażzin tas-sistema immuni),
 - mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli).
- **Mediċini oħra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demmm tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli CD4. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demmm), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrapportati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiegħdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra b'attenzjoni jekk jagħtikx trattament mħallat ta' tenofovir u didanosine.
 - **Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiegħu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite C.

Tenofovir disoproxil Mylan mal-ikel u xorb

Hu Tenofovir disoproxil Mylan mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

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 tiegħu din il-mediċina.

- **Ipprova tinqabadx tqila** matul it-trattament b'Tenofovir disoproxil Mylan. Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex tevita li toħroġ tqila.
- **Jekk hadt Tenofovir disoproxil Mylan** waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demmm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom hadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.
- Jekk inti omm li għandek l-HBV, u t-tarbija tiegħek inghatat trattament biex jipprevjeni t-trasmissjoni tal-epatite B mat-twelid, għandek mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tiegħek, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tiegħek biex tikseb aktar informazzjoni.
- Jekk inti omm li għandek l-HIV, treddgħax, biex tevita li tgħaddi l-virus lit-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan, **m'għandekx issuq jew jirkbu rota** jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Tenofovir disoproxil Mylan fih lactose

Għid it-tabib tiegħek qabel ma tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja t-tabib tiegħek qabel tiegħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Tenofovir disoproxil Mylan

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

- **Adulti:** Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ikla jew ikla ħafifa).
- **Adolexxenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg:** Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

Jekk ikollok xi diffikultà partikulari biex tibra', tista' tuża t-tarf ta' mgħarfa biex tfarrak il-pillola. Imbagħad hallat it-trab f' madwar 100 ml (nofs tazza) ilma, meraq tal-laring jew meraq ta' l-għeneb 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. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.
- **Jekk inti adult u għandek problemi bil-kliewi,** it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tiehu Tenofovir disoproxil Mylan inqas ta' sikwit.
- Jekk għandek l-HBV, it-tabib tiegħek jista' joffri li jagħmillek test tal-HIV biex jara jekk għandekx l-HBV kif ukoll l-HIV. Irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antitretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawk il-medicini.
- Forom oħrajn ta' din il-medicina jistgħu jkunu aktar adattati għal pazjenti li jkollhom diffikultà biex jibilgħu; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tiehu Tenofovir disoproxil Mylan aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda ta' Tenofovir disoproxil Mylan, tista' tkun f' riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b' din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Tenofovir disoproxil Mylan

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Tenofovir disoproxil Mylan. Jekk tinsa tiehu doża, ikkalkula kemm ikun għadda żmien minn meta suppost tkun ħadtha.

- **Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa** minn meta teħodha s-soltu, ħudha malli tkun tista', imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.
- **Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa** mill-hin li suppost tkun ħadtha, tihux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u ħu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Tenofovir disoproxil Mylan, hu pillola oħra. M'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Tenofovir disoproxil Mylan.

Jekk tieqaf tiehu Tenofovir disoproxil Mylan

Tieqafx tiehu Tenofovir disoproxil Mylan mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek. It-twaqqif tat-trattament b' Tenofovir disoproxil Mylan jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett tat-trattament rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Jekk għandek infezzjoni bl-epatite B jew bl-HIV u epatite B flimkien (ko-infezzjoni), hu importanti ħafna li ma twaqqafx it-trattament tiegħek b' Tenofovir disoproxil Mylan mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demem jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-aġħar wara li waqfu jiehdu tenofovir disoproxil. 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 ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex irrakkomandat, għax dan jista' jwassal biex l-epatite tagħhom tmur għall-agħar.

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieqaf tiegħu Tenofovir disoproxil Mylan għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk tkun qed iġġarrab xi effetti sekondarji jew jekk ikollok xi marda oħra.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari daww is-sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tibda tiegħu l-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tiegħek minnufih

- **Aċidożi lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demmm) hi effett sekondarju **rari** (tista' teffettwa sa 1 f'kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
- nifs qawwi mghaġġel,
- tħeddil,
- tħossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u uġigh fl-istonku.

Jekk taħseb li għandek **aċidożi lattika**, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji serji possibbli oħra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- **uġigh fiż-żaqq** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- infjammazzjoni tal-kliewi, **tagħmel hafna awrina u tħossok bil-ghatx**
- **tibdil fl-awrina** tiegħek u **uġigh fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi
- irtubija ta' l-għadam (b'**uġigh fl-għadam** u li xi kultant jirriżulta fi ksur), li tista' sseħħ minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- **fwied li jkun fih ix-xaħam**

Jekk taħseb li għandek kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji serji, **kellem lit-tabib tiegħek**.

L-iktar effetti sekondarji komuni

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni hafna** (dawn jistgħu jaffettwaw mill-inqas 10 minn kull 100 pazjent):

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossok imdardar (tqalligh), sturdament, raxx, thossok dgħajjef

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demmm

Effetti sekondarji possibbli ohra

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 10 minn kull 100 pazjent):

- uġigh ta' ras, uġigh fl-istonku, thossok għajjien, thossok minfuħ, gass fl-istonku

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- problemi fil-fwied

L-effetti sekondarji li ġejjin **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġigh jew dgħjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demmm
- zieda fil-krejinina fid-demmm tiegħek
- problemi fil-frixa

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija ta' l-għadam (b' uġigh fl-għadam u li xi kultant tirriżulta fi ksur), uġigh fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassium jew phosphate fid-demmm jistgħu jseħhu minhabba hsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- uġigh fiż-żaqq (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Għall-flixxkun: wara li tiftaħ il-flixxkun għall-ewwel darba, użah fi żmien 90 jum.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tenofovir disoproxil Mylan

- Is-sustanza attiva hi tenofovir disoproxil. Kull pillola ta' Tenofovir disoproxil Mylan fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2, *Tenofovir disoproxil Mylan fih lactose*), hydroxypropylcellulose, silica kollojdi anidrida, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, indigo carmine aluminium lake (E132).

Kif jidher Tenofovir disoproxil Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg huma ċelesti ċar, tondi, imżaqqa fuq żewġ naħat, imnaqqxa fuq naħa waħda b'“TN245” u fuq in-naħa l-oħra b'“M”.

Din il-medicina hi disponibbli fi fliexken tal-plastik b'għatu li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u wad li fihom 30 pillola miksija b'rita u f'pakketti multipli ta' 90 pillola miksija b'rita li fihom 3 fliexken, li kull wieħed fih 30 pillola miksija b'rita. Il-fliexken fihom ukoll dessikant. Tikolx id-dessikant.

Il-pilloli huma disponibbli wkoll f'pakketti bil-folji li jkun fihom 10, 30, jew 30 x 1 (doża waħda) pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
L-Irlanda

Manifattur

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
L-Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, H-2900,
L-Ungerija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatrix d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

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

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