

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha tenofovir disoproxil phosphate (ekwivalenti għal 245 mg ta' tenofovir disoproxil).

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 214.5 mg lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli miksijin b'rita, f'għamla ta' oblong, ta' lewn ċelesti ċar b'qies ta' madwar 17.2 x 8.2 mm

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Infezzjoni bl-HIV-1

Tenofovir disoproxil Zentiva huwa indikat flimkien ma' prodotti mediċinali oħra antiretrovirali għat-trattament 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 ħadu 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 falliment viroloġiku bikri (< 10,000 kopja/ml, bil-maġġoranza tal-pazjenti jkollhom < 5,000 kopja/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva huwa indikat ukoll għat-trattament ta' adolexxenti infettati b'HIV-1, b'reżistenza għal NRTI jew tossiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti mediċinali primarji, li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena.

Id-deċiżjoni li wieħed jagħzel tenofovir disoproxil Zentiva għat-trattament 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-trattament tal-pazjenti.

Infezzjoni b'epatite B

Tenofovir disoproxil Zentiva huwa indikat għat-trattament 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 Zentiva huwa indikat 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 jingħata

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

Požoloġija

HIV-1 u Epatite B kronika

Adulti u adolexxenti li għandhom minn 12 sa < 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg

Id-doża rakkomandata ta' Tenofovir disoproxil Zentiva għat-trattament tal-HIV jew għat-trattament tal-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-linji gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istoloġika fil-linja bażi. Il-benefiċċji ta' trażzin viroloġiku fit-tul bi tkompli 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 jingħata 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 jingħata 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.

Popolazzjoni pedjatrika

Doża mnaqqsa ta' tenofovir (is-sustanza attiva ta' Tenofovir disoproxil Zentiva) jintużaw ukoll għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV-1 u epatite B kronika f'pazjenti pedjatriċi li jkollhom minn 2 sa < 12-il sena. Minħabba li Tenofovir disoproxil Zentiva huwa disponibbli biss b'ħala pilloli miksiġin b'rita ta' 245 mg, mhuwiex adattat biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi li jkollhom minn 2 < 12-il sena. Wieħed għandu jiċċekkja jekk humiex disponibbli formulazzjonijiet adattati oħra.

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

Doża maqbuża

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

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha Tenofovir disoproxil Zentiva, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Tenofovir disoproxil Zentiva, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali

Tenofovir huwa eliminat permezz ta' tneħħija mill-kliwi u l-esponiment għal tenofovir jiżdied 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 hafif (tneħħija tal-krejinina ta' 50 - 80 ml/min). Għalhekk, f'pazjenti adulti b'indeboliment renali, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċji li jista' jkun hemm potenzjali tat-trattament jkunu kkunsidrat li jiżbqu riskji potenzjali.

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

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

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

Jekk l-għoti ta' doża inqas ma jkunx possibbli, jistgħu jintużaw intervalli itwal bl-użu tal-pilloli miksijin b'rita bid-doża ta' 245 mg.

L-għoti 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 daww li ma kienux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali, li jinkludu mard renali fl-aħħar stadju jehtieġu d dijaliżi tad-demm, 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-krejinina ta' < 30 ml/min) u pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm

Ma jistgħux isiru aġġustamenti xierqa fid-doża b'dan il-prodott minhabba n-nuqqas ta' qawwiet alternattivi tal-pilloli, għalhekk l-użu tagħhom f'dan il-grupp ta' pazjenti mhuwiex rakkomandat. Jekk ma jkun disponibbli l-ebda trattament alternattiv, jistgħu jintużaw intervalli itwal bejn doża u oħra bl-użu ta' 245 mg pilloli miksija b'rita kif ġej:

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

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

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 Zentiva 245 mg pilloli miksija b'rita mhuwiex l-aħjar għażla u jista' jirriżulta f'żieda fit-tossicità 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 wiehed jassumi li qed jittiehdu tliet sessjonijiet ta' dijaliżi tad-demm kull ġimgħa, kull waħda ta' madwar 4 sigħat jew wara 12-il siegħa ta' dijaliżi tad-demm kumulattiva.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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 Zentiva 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-aġar (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Zentiva għandhom jittiehdu darba kuljum, mill-ħalq mal-ikel.

F'ċirkustanzi eċċezzjonali f'pazjenti li jkollhom diffikultà partikulari biex jibilgħu, Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jingħata wara d-disintegrazzjoni tal-pillola f'tal-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 taħt *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 jittiehdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Epatite B

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 jittiehdu.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

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

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u ta' rezistenza li titfaċċa li seħħew it-tnejn li huma fi stadju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala 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, kreatinina 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-kreatinina tkun ikkalkulata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (tneħħija tal-kreatinina u phosphate fis-serum) tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimgħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament wara kull tliet sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Immanigġjar 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

ġimġha, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal- glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Konsiderazzjoni għandha tinghata wkoll għall-waqfien tat-trattament b'tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-krejinina mnaqqa 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 giet 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 nefrotossiċi ma jistax jkun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimġha.

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

Riskju oġġha ta' indeboliment renali ġie rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease imsaħħaħ 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 imsaħħaħ 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-kliwi. 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 neccessarju 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 ġimġha (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

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

Pazjenti adulti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijalizi tad-demm

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. 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-kliwi (tneħħija tal-krejinina ta' < 30 ml/min) u f'pazjenti li jeħtieġu dijalizi tad-demm, l-użu ta' tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat. 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-ghadam

Anormalitajiet fl-ghadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-ghadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkagunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam (BMD, bone mineral density). Fi pazjenti infettati bl-HIV, fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimġha (GS-99-903) 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-sinla tad-dahar kienu osservati fiż-żewġ gruppi tat-trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinla tad-dahar u tibdil fil-bijomarkaturi mil-linja bażi kienu oġġha b'mod sinifikanti fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimġha. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kienu oġġha b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimġha. Madankollu, ma kienx hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-ghadam klinikament rilevanti matul 144 ġimġha 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 imsaħħaħ. 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' trattament għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozì li jkunu f'riskju għoli ta' ksur.

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

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni pedjatrika

Hemm incertezzi dwar it-tossicità fl-għadam u fil-kliewi 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-trattament, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u l-konsiderazzjoni tal-htieġa ta' supplimentazzjoni.

Effetti renali

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi 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-krejinina u serum phosphate) għandha tiġi evalwata qabel it-trattament, u mmonitorata waqt it-trattament 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-konċentrazzjonijiet 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-kliewi, konsultazzjoni ma' nefrologist għandha tinkiseb biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil.

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-għoti 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 pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi 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 Zentiva 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 oġġla li jkollhom reazzjonijiet avversi serji tal-fwied jew tal-kliewi. Għalhekk, il-parametri tal-fwied, tal-marrara u tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Epatite li tmur għall-aġħar waqt it-trattament:

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

Għall-aġħar wara t-twaqqif tat-trattament: Epatite li tmur għall-aġħar b'mod akut kienet irrappurtata ukoll f'pazjenti li kienu waqqfu t-terapija kontra epatite B. Epatite li marret għall-aġħar 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-aġħar b'mod sever, li jinkludu fatalitajiet kienet irrappurtata. 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-kompliġa 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-aġħar wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur għall-aġħar 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 tal-epatite Ċ jew D.

Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B: Minhabba r-riskju ta' żvilupp ta' reżistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bħala parti minn kors ta' kumbinazzjoni antiretrovirali f'pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV. 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-aġħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wieħed għandu jinnota li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tneħħija tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Epatite li tmur għall-aġħar*.

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

L-ghoti 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 potenziatur farmaċewtiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenziatur farmaċewtiku ma' gietx stabbilita. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mal-ghoti 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 glukożju fid-demmm. 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-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demmm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament 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-trattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu irrappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtopenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulzjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwix permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta'

etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-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 tigrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieġ.

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

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn ħafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġhla tal-piż tal-ġisem), kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju 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 Zentiva fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

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

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, potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolti tenofovir ma' prodotti mediċinali oħra hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

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

Tenofovir disoproxil Zentiva 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

Minħabba 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-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien miegħu.

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

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

Interazzjonijiet ohra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali oħrajn huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum b'“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 ghoti 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' ssaħħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni tal-renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 mg 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' ssaħħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni tal-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' ssaħħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi fil-kliewi. 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 għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosine	L-għoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f' zieda 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 f-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 taċ-ċelluli CD4, possibbilment minħabba interazzjoni intraċellulari li ziedet didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg ta' 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 hin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	L-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien 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 għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sustanzi 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>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mil-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użata ma' ledipasvir/sofosbuvir u xi sustanza li ssaħħaħ il-farmakokinetika (e.ż. ritonavir jew cobicistat) ma' għietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela u irid ikun hemm monitoraġġ frekwenti tal-kliewi, jekk alternattivi ohra 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 għoti 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>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-għoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b' monitoraġġ frekwenti tal-kliewi 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 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 mhux rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ 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 ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
<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. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ 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 għoti 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 mhux rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ 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 għoti 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>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-għoti 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 potenzjatur 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 għoti 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>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-għoti 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 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 għoti 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.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS 331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-għoti fl-istess ħin 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 potenzjatur 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 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 mhux rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ 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 għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
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>	<p>Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir.</p> <p>Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat</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 għoti 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 mhux rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ 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 għoti 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>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-għoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir and darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali.</p> <p>Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi 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 għoti 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 dożagġ 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 ta' 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 treddiġh

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 effetti 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 tqila b'infazzjoni 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-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi hafna u l-esponiment tat-trabi mill-halib tas-sider huwa kkunsidrat zghir hafna. Ghalkemm id-*data* fit-tul hija limitata, ma giet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mredda', u ommijiet infettati bl-HBV li juzaw tenofovir disoproxil jistghu jreddghu

Bhala regola generali, huwa rakkomandat li ommijiet infettati bl-HIV ma jreddghux lit-trabi taghhom sabiex jevitaw li jghaddu l-HIV lit-tarbija.

Fertilita

Hemm dejta klinika limitata dwar l-effett ta' tenofovir disoproxil fuq il-fertilita. Studji f'animali ma jurux effetti hziena fuq il-fertilita 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 ghandhom jigu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament b'tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

HIV-1 u epatite B: F'pazjenti li jkunu qed jircievu 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 ghal anormalitajiet fl-ghadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu ghal ksur) kienu rrappurtati. Monitoragg tal-funzjoni renali hu rakkomandat ghal pazjenti li jkunu qed jircievu Tenofovir disoproxil Zentiva (ara sezzjoni 4.4).

HIV-1: Madwar terz tal-pazjenti jistghu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil meta moghti ma' medicini antiretrovirali oħra. Dawn ir-reazzjonijiet is-soltu huma effetti gastro-intestinali minn hfief sa moderati. Madwar 1% tal-pazjenti adulti li hadu t-trattament b'tenofovir disoproxil ma komplewx it-trattament minhabba l-effetti gastro-intestinali.

Epatite B: Madwar kwart tal-pazjenti jistghu jkunu mistennija li jkollhom reazzjonijiet avversi wara t-trattament b'tenofovir disoproxil, li l-bicca l-kbira taghhom ikunu hfief. Fi studji klinici li saru fuq pazjenti infettati bl-HBV, l-iktar reazzjoni avversa ghal tenofovir disoproxil li sehhet b'mod frekwenti kienet tqalligh (5.4%).

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

Sommarju tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

L-istima ta' reazzjonijiet avversi ghal tenofovir disoproxil hi bbažata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji klinici u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma pprezentati f'Tabella 2.

Studji klinici dwar HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbažata fuq esperjenza miksuba f'zewg studji f'653 pazjent esperjenzati bit-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti medicinali antiretrovirali oħra ghal 24 gimgha u wkoll fi studju komparattiv *double-blind* ikkontrollat li fih 600 pazjent li qatt ma kienu hadu trattament qabel, ircievew trattament b'245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz ghal 144 gimgha.

Studji klinici dwar epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HBV hija primarjament ibbažata fuq esperjenza f'zewg studji komparattivi, *double-blind* u kkontrollati fuq 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard tal-fwied kumpensat li rcievew trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefovir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) ghal 48 gimgha. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament ghal 384 gimgha kienu konsistenti mal-profil ta' 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 tal-kliewi [MDRD]) wara l-ewwel 4 gimghat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali tal-funzjoni tal-kliewi wara l-linja baži rrappurtata f'pazjenti trattati 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 minhabba avveniment avversi; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-kreatinina 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 ikkombinati tal-istudju dwar tenofovir 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-kreatinina 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 reżistenti għal lamivudine: L-ebda reazzjonijiet avversi godda għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati minn studju *randomised double-blind* (GS-US-174-0121) li fih 280 pazjent reżistenti għal lamivudine irċivew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 141) jew emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 139) għal 240 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi b'raba suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont 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, tqalliġħ
Komuni:	uġiġħ addominali, neġħa 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' taht il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	angjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dgħjufija fil-muskoli ¹
Rari:	osteomalaċja (li tidher bħala wġiġħ fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ¹ , ² , majopatija ¹

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinara:</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 insipidus nefrogenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja
Komuni:	għeja kbira

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

² Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid 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 Zentiva 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 tal-HIV 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 aċidożi lattika severa waqt trattament b' tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmi jistgħu jiżiedu 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' ssehh 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 rrapportati 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-aħjar waqt it-trattament

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides židiet 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. Židiet tal-ALT waqt it-trattament kellhom medjan ta' ħin biex jibdw ta' 8 ġimgħat, fiequ bit-tkomplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopja/ml ta' ammont virali li seħħ qabel jew fl-istess ħin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

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

F'pazjenti infettati bl-HBV, evidenza klinika u mil-laboratorju ta' epatite li tmur għall-agħar sehew 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 pedjatriki infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18 il sena) li rċewew it-trattament b'tenofowir 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 pedjatriki li rċewew trattament b'tenofowir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofowir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriki. F'adolesxenti infettati b'HIV 1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċewew tenofowir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċewew placebo. Fi tfal infettati b'HIV-1, il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofowir 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 tenofowir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofowir disoproxil ta' 331 ġimgħa) waqqfu l-mediċina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofowir 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 tenofowir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju *randomised* (studju GS-US-174-0115) f'106 pazjenti adolesxenti (minn età ta' 12 sa < 18 il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jirċievu trattament b'tenofowir disoproxil 245 mg (n = 52) jew placebo (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'tenofowir disoproxil (n = 60) jew placebo (n = 29) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriki li rċewew it-trattament b'tenofowir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofowir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1).

Tnaqqis fil-BMD ġie osservat f'pazjenti pedjatriki infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċewew tenofowir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċewew placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Anzjani

Tenofowir 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'tenofowir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment renali

Billi tenofowir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat f' pazjenti adulti b'indeboliment renali ttrattat b'Tenofowir disoproxil Zentiva (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-użu ta' tenofowir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriki 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-saħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla** f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk iseħħ każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Immaniġġjar

Tenofovir jista' jitneħħa permezz ta' dijalizi tad-demem; tneħħija b' dijalizi tad-demem medjana ta' tenofovir 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

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil phosphate huwa l-melħ fosfat 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-ħin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat ġewwa ċ-ċellula f' celluli mononukleari tad-demem periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 sigħa 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 ġod-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dgħajjed tal-polimerases ċellulari α , β , u γ . F'konċentrazzjonijiet sa 300 $\mu\text{mol/l}$, tenofovir ma wera l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni tal-aċidu lattiku f' assay in vitro.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC50) tal-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-_{IIIB} huwa 1.6 $\mu\text{mol/l}$ f'razza ta' ċelluli tal-limfojde u 1.1 $\mu\text{mol/l}$ kontra HIV 1 primarja sottotip B iżolati f' PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, C, D, E, F, G, u O ta' HIV 1 u kontra HIVBaL f' ċelluli makrofaġi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri attività in vitro kontra HIV-2, b' EC50 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 nġhataw 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 mnaqsa 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 ħadu terapija qabel ġew ippruvati fi provi fuq medda ta' 48 ġimġha u 144 ġimġha rispettivament.

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimġha. Il-medja bażi tal-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 427 ċelluli/mm³, il-medja bażi tal-plażma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 log₁₀ 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'log₁₀ livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG24) kienet ta' 0.03 log₁₀ kopja/ml u ta' 0.61 log₁₀ kopja/ml għall-plaċebo 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 (DAVG24) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/mm³ għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra 11 ċelluli/mm³ għall-plaċebo, valur p = 0.0008). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimgha (DAVG48 kien ta' 0.57 log₁₀ 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 ġimgha.

Il-fażi tal-istudju GS 99 903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimgha 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 tal-għadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/mm³, il-medja bażi tal-plazma 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 erbgħin 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 ġimgha 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 ġimgha, 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 ġimgha 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 ġimgha 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 seħhet f'perċentwal kemmxejn oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew seħhet 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 seħhew matul l-ewwel 48 ġimgha tat-trattament u l-aħħar wiehed seħh fis-96 ġimgha. L-ebda żvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimgha. Pazjent wiehed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil żviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analizi ġenotipici u fenotipici ma' kienx hemm evidenza ta' rotot ohra 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' koncentrazzjoni 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'assaggi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensittività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik tal-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensittività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik tal-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensittività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik tal-istrejns naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensittivi għal tenofovir b'valuri EC50 li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik tal-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 ħadu terapija qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet ta' 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'gimgha 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 pprezentati f'Tabella 3 hawn taht. 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 shih (definit bhala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-puntegġ 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 istologiku (definit bhala titjib fil-puntegġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-agħar il-fibrozi ta' Knodell) f'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taht).

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'gimgha 48 (ara Tabella 3 hawn taht).

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u f'pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg kumpensat f'gimgha 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 shih (%)^a	71*	49	67*	12
Istologija Rispons istologiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mil-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
Serologija (%) Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBeAg Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBeAg	MA 0/0	MA 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

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

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

^b Titjib fil-puntegġ 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 sempliċiment tirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja bażi u l-limitu tal-osservazzjoni (LOD) tal-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.

MA = Mhux Applikabbli

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 tal-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 erbgħin mill-51 pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu ttrattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebgħin fil-mija ta' pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides irnexxielhom jiksbu rispons shih għat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma' ngħataw nukleosides kisbu trażzin 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 trażzin 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 384 ġimgħa, rispettivament. F'ġimgħat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trażzin 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 (HBeAgnegattiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Ġimgħa	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^e	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 (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
ALT normalizzat^d												
Seroloġija (%)Tnaqqis/sero- konverżjoni ta' HbeAg	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA
Tnaqqis/sero- konverżjoni ta' HbeAg	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analizi LTE) - Pazjenti li waqfqu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgħa 384 minħabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll daww 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 analizi 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 wieħed 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-aħhar mill-aħhar 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 analizi 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*.
MA = Mhux Applikabbli

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 (HBeAgpożittiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Ġimgħa	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	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 (analizi LTE) - Pazjenti li waqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgħa 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk 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 analizi 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 analizi 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 analizi Kaplan Meier li jinkludu 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 minn bijopsija tal-fwied f'ġimgħa 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjenti li baqghu 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 ghal HBeAg kumpensat u pozzittivi ghal HBeAg kumpensat f'gimgha 240 meta mqabbla mal-linja baži

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

^a Il-popolazzjoni użata għall-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-puntegġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġħar 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 baži f'pazjenti *randomised* fil-parti tal-istudju dwar tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopja/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja tad-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja baži, 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 pozzittivi 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 baži, 57% tal-pazjenti *randomised* għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti *randomised* għal emtricitabine flimkien ma' grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'gimgha 24, it-trattament 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 tal-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-trattament lilhemm minn gimgha 24 huma diffiċli biex wiehed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-trattament 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-trattament 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 baži. 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 ta' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja baži. Ir-riżultati aħħarin tas-sigurtà ko-primarja kienu t-twaqqif minhabba avveniment avvers u żieda kkonfermata fil-krejinina 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 gimgha 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'gimgha 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 jizviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Žieda kkonfermata fil-krejinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja baži 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 f' CPT mil-linja baži n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja baži fil-punteġġ ta' CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil linja baži fil punteġġ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

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

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

Esperjenza lilhemm minn 48 gimgha 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 rċiew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċiew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċiew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml f'gimgha 168.

Esperjenza f'pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine wara 240 gimgha (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 ≥ 1,000 IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' rezistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta' rezistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja baži. Mija u wiehed u erbgħin 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 baži kienet simili bejn iż-żewġ fergħat tal-istudju dwar it-trattament: fil-linja baži, 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 gimgha ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew *randomised* biex jirċiewu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 gimgha 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 jirċiewu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa gimgha 240. Fl-individwi HBeAg pożittivi li ġew *randomised* biex jirċiewu 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 gimgha 240. Żewġ individwi li ġew *randomised* biex jirċiewu tenofovir disoproxil

ma kellhomx telf ta' HBsAg sa ġimgħa 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Hames individwi li ġew *randomised* biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg, bi 2 minn dawn il-5 individwi esperjenzaw serkonverżjoni għal anti-HBs.

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u ghoxrin 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 ġenotipiċi 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 ġenotipiċi 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) irċievew 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 ġiet 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 ġiet żvelata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-174-0121, 141 pazjent b' sostituzzjonijiet tar-reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, irċievew 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-ahħar 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 rċievew 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 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 hamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b' mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċievew trattamentbi 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 rċievew 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, beneficiċju ta' tenofovir disoproxil fuq il-placebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plażma f'ġimgħa 24. Madankollu, hu mistenni beneficiċju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċievew trattament b'tenofovir disoproxil jew bi placebo, il-medja tal-puntegġ Ż tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinistra kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-puntegġ Ż tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi *double-blind*) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-puntegġ Ż tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinistra, u ta' -0.254 u -0.179 fil-puntegġ Ż 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'ġimgha 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wiehed fil-grupp tal-placebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t'isfel tas-sinistra (definit b'hala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jirċievu 96 ġimgha ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-puntegġi Ż 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 rċievew 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 ġimgha. F'ġimgha 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'ġimgha 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'ġimgha 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-puntegġ Ż tal-BMD tas-sinistra tad-dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-puntegġ Ż tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgha 48 (fit-tmiem tal-fażi li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-puntegġ Ż tal-BMD tas-sinistra tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-puntegġ Ż tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-għadam fis-sinistra tad-dahar f'ġimgha 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 wiehed 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-sinistra tad-dahar f'ġimgha 48. Il-puntegġi Ż tal-BMD naqsu b'-0.012 fis-sinistra tad-dahar u b'-0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimgha. Il-puntegġi Ż 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-medicina 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 ġimgha).

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 ġimgha. L-individwi li hadu sehem kellhom fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, iżda setgħu irċievew korsijiet ta' trattament bbażati 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 ġimgha qabel l-iscreening). F'ġimgha 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'ġimgha 72 meta mqabbla ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-placebo. Ir-rispons għalt-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'ġimgha 72. Wiehed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide fil-passat ingħataw lamivudine. F'ġimgha 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'ġimgha 72 meta mqabbla ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-placebo.

Wara 72 ġimġha ta' trattament magħzula b' mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel 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. Perċentwali 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-Għadam (BMD) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8:

Tabella 8: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Bażi, Ġimġhat 72 u 192

	Linja bażi		Ġimġha 72		Ġimġha 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	-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 bażi tal-ispina lumbaria	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 kollua	-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 bażi tal-ġisem kollua	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 lumbarib	MA	MA	1.9% (1 subject)	0%	3.8% (2 subjects)	3.7% (2 subjects)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollub	MA	MA	0%	0%	0%	1.9% (1 subject)
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 aħħari primarju tas-sigurtà matul Ġimġha 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 placebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimġha. L-individwi kellhom ikunu li fil-passat qatt ma ngħataw 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' Ġimġha 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo 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' ġimġha 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-placebo. 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-placebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f' Ġimġha 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f' individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u li jkunu ħadu trattament qabel b' 76% (38/50) tal-individwi li qatt ma ngħataw 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' Ġimġha 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 bażi 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'Ġimgha 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja bażi kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Plaċebo. Il-maġġoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi Ċ (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, Ċ u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimgha 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimgha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa ġimgha 192. Wara ġimgha 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'ġimgha 192. Fost l-individwi li rċievu plaċebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċievu 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'ġimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'ġimgha 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbażi ta' kriterji ta' laboratorju ċentrali). Percentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) kienu esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa ġimgha 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f'ġimgha 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimgha 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u Ċ kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F'ġimgha 192 għadha tiġi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'tiġib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimgha (55%).

Id-*data* dwar id-Densità tal-Minerali tal-Ghadam (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-Ghadam fil-Linja Bażi, f'Ġimgha 48 u Ġimgha 192

	Linja Bażi		Ġimgha 48		Ġimgha 192	
	TDF	PL B	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% millinja bażi fil-BMD tal-ispina lumbari ^a	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Inċidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' ≥ 4% millinja bażi fil-	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%

	Linja Baži		Gimgha 48		Gimgha 192	
	TDF	PL B	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
BMD tal-ġisem kollu ^a						
Zieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Zieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tenofovir disoproxil huwa *prodrug* tal-ester li jinħall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofovir u formaldehide.

Tenofovir jinbidel intracellularment għall-monophosphate ta' tenofovir u għall-komponent attiv, tenofovir diphosphate.

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostrati għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f' konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment ogħla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir ma inibixxiex *in vitro* l-metaboliżmu tal-mediċina medjata minn xi wiehed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-mediċina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir 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-metaboliżmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jsehħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP450.

Eliminazzjoni

Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliwi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b' madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ġhoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali giet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliwi giet 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 jittiehed 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 għoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajoniċi organiċi umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluż għol-awrina mill-proteina 4 rezistenti kontra haġna mediċini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir kienu indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dożaġġ 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 doži 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 doži 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.

L-esponiment għal tenofovir f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg tal-piż tal-ġisem (pillola jew granijiet) sa doża massima ta' 245 mg kien simili għal esponimenti miksuba f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'età minn sentejn sa < 12-il sena li kienu qed jirċievu doża darba kuljum ta' tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima 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-għoti 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-krejinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 ml/min; indeboliment haġif 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 haġif, 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 oġhla tal-konċentrazzjonijiet 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-demmi, bejn is-sessjonijiet tad-dijalizi, il-konċentrazzjonijiet 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 rakkomandat li l-intervall bejn id-dożaġġ ta' 245 mg tenofovir disoproxil jinbidel f'pazjenti adulti b'rata ta' tneħħija tal-krejinina 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-demmi, b'rata ta' tneħħija tal-krejinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immaniġġjata minn dijalizi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijalizi ma ġewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f' pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma gietx studjata. M'hemmx 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 nġhatat 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 jissuggerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} ta' tenofovir u l-valuri tal- $AUC_{0-\infty}$ 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 intracellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demem 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 sigħat.

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-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalacċja (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 seħħet f'esponimenti li kienu ≥ 5 darbjet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħħet f'xadini ġuvenili 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 bil-possibbiltà ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji ġenotossiċi wrew 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 dgħajjef fit-test UDS f'epatociti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analizi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogeniċità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss incidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri mhumiex 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 parametri 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.

Valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali (ERA)

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Lactose monohydrate
Hypromellose
Titanium dioxide
Triacetin
Indigo carmine aluminum lake

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Iż-żmien kemm idum tajjeb wara li jinfetaħ għall-ewwel darba huwa ta' 60 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE – *high density polyethylene*) b'għatu tal-polyethylene li ma jistgħux jifitħu it-tfal u sigill imwaħħal permezz ta' induzzjoni ta' shana (b'fojl tal-aluminju).
Il-flixxun fih 30 pillola miksija b'rita u desikkant ta' ġel tas-silika (f'kontenitur).

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli:

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

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

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

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

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

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

EU/1/16/1127/001
EU/1/16/1127/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Lulju 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) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
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 konċernat.

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).

Ċ. 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 kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

Tikketta tal-flixxun u kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg pilloli miksijin b'rita
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala phosphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Uża fi żmien 60 jum minn meta tifthu għall-ewwel darba. Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Data meta jinfetaħ: [pakkett ta' barra biss]

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

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

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

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

EU/1/16/1127/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tenofovir disoproxil Zentiva [pakkett ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [pakkett ta' barra biss]

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC [pakkett ta' barra biss]
SN [pakkett ta' barra biss]
NN [pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-utent

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

F'dan il-fuljett:

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

Jekk Tenofovir disoproxil Zentiva ngħata b'ricetta 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 Zentiva u għalxiex jintuża

Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Tenofovir disoproxil Zentiva huwa trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus tal-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 minhabba l-iżvilupp ta' reżistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.**

Tenofovir disoproxil Zentiva huwa wkoll trattament għall-epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV (virus tal-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 Zentiva għall-HBV.

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

Tista' wkoll tgħaddi 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 Zentiva

Tiehux Tenofovir disoproxil Zentiva

- Jekk inti allergiku għal tenofovir, tenofovir disoproxil phosphate, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek immedjatament u tihux Tenofovir disoproxil Zentiva.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Oqgħod attent/a li ma tinfettax persuni oħrajn.** Xorta tista' tghaddi l-HIV meta tkun qiegħed tieħu din il-medicina għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtiega biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Tenofovir disoproxil Zentiva ma jnaqqasx ir-riskju li tghaddi l-HBV lill-haddiehor permezz ta' kuntatt sesswali jew tniġġiż tad-dem. Għandek tkompli tieħu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan iseħħ.
- **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 Zentiva m'għandux jingħata 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 Zentiva jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek matul it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-dem matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jahdmu 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, hliet jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħmel hekk.

Tenofovir disoproxil Zentiva normalment ma jitteħdx ma' medicini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara Medicini oħra u Tenofovir disoproxil Zentiva). 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 jizviluppaw 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-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-gisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-hafna fatturi ta' riskju li wiehed jizviluppa 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.

Għal pazjenti adulti:

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wgiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok 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 msahħaħ.

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk tbatu minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

Għal pazjenti adolexxenti/pedjatriċi:

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wgiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minhabba 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 msahħaħ.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-sahħa 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 tiegħek jekk inti qabel kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew Ċ kronika, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar trattament għalik. Jekk għandek passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-demmi biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- **Oqgħod 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-agħar għaladarba jinbeda t-trattament b'Tenofovir disoproxil Zentiva. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejba ta' għismek qed tiġġieled lill-infezzjoni. Oqgħod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli tibda tiegħu Tenofovir disoproxil Zentiva. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna 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 it-tronk tal-ġisem, palpazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

- **Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Tenofovir disoproxil Zentiva ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Tenofovir disoproxil Zentiva, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak b'attenzjoni.

Tfal u adolexxenti

Tenofovir disoproxil Zentiva huwa adattat 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 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.**

Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex adattat għall-gruppi li ġejjin:

- **Mhux għal tfal infettati bl-HIV-1** li għandhom inqas minn 12-il sena.
- **Mhux għal tfal infettati bl-HBV** li għandhom inqas minn 12-il sena.

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

Mediċini oħra u Tenofovir disoproxil Zentiva

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

- **Twaqqaf l-ebda mediċini kontra l-HIV** li jkun tak riċetta għalihom it-tabib tiegħek meta tibda tiegħu Tenofovir disoproxil Zentiva jekk għandek kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.
- **M'għandekx tiegħu Tenofovir disoproxil Zentiva** jekk diġà qed tiegħu mediċini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tihux Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' mediċini li fihom adefovir dipivoxil (mediċina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).
- **Hu importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu mediċini oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliewi tiegħek.**

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-trażżin tas-sistema immuni)
 - mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, għas-serhan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli)
- **Mediċini oħra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tiegħu Tenofovir disoproxil Zentiva ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demm tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd taċ-celluli CD4. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demm), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrapportati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra b'attenzjoni jekk jagħtikx trattament mħallat ta' tenofovir u didanosine.
 - **Huwa importanti wkoll li tghid lit-tabib tiegħek** jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek humiex qed jiehdu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite C.

Tenofovir disoproxil Zentiva mal-ikel u xorb

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

Tqala, treddiġh u fertilità

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.

- **Jekk hadt Tenofovir disoproxil Zentiva** matul it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demm 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 tal-effetti sekondarji.

Għal pazjenti adulti: Jekk inti omm li għandha l-HBV, u t-tarbija tiegħek ingħatat trattament biex jipprevjeni t-trasmissjoni tal-epatite B mat-twelid, inti għandu mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tiegħek, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tiegħek biex tikseb aktar informazzjoni.

- Jekk inti ommlu għandek l-HIV, treddgħax, biex tevita li tgħaddi l-virus lit-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Għal pazjenti adolexxenti/pedjatriċi:

- Jekk it-tifla tiegħek għandha l-HBV, u t-tarbija tagħha ngħatat trattament biex jipprevjeni t-trasmissjoni tal-epatite B mat-twelid, it-tifla tiegħek għandha mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tagħha, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tat-tifla tiegħek biex tikseb aktar informazzjoni.
- Jekk it-tifla tiegħek għandha l-HIV m'għandhiex tredda', biex tevita li tgħaddi l-virus lit-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tenofovir disoproxil Zentiva fih lactose monohydrate

Tenofovir disoproxil Zentiva fih lactose monohydrate. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu dan il-prodott mediċinali.

Tenofovir disoproxil Zentiva fih sodium

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

3. Kif għandek tiegħu Tenofovir disoproxil Zentiva

Dejjem għandek tiegħu din il-mediċina 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 tal-gheneb u ixrob immedjatament.

- **Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruhek li l-medicina tkun effettiva b' mod sħiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdil id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.
- **Jekk inti adult u għandek problemi bil-kliwi,** it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tiehu Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tal-antitetrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiehu dawk il-medicini.

Jekk tiehu Tenofovir disoproxil Zentiva aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda ta' Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 tal-emergenza għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu Tenofovir disoproxil Zentiva

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Tenofovir disoproxil Zentiva.

Jekk tinsa tiehu doża ta' Tenofovir disoproxil Zentiva, ikkalkula kemm ikun għadda żmien minn meta suppost tkun hadtha.

- **Jekk ikunu għaddew inqas minn 12-il siegħa** minn meta teħodha s-soltu, hudha 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 hadtha, tiħux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu 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 hadt Tenofovir disoproxil Zentiva, hu pillola oħra. M'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun hadt Tenofovir disoproxil Zentiva.

Jekk tieqaf tiehu Tenofovir disoproxil Zentiva

Tieqafx tiehu Tenofovir disoproxil Zentiva mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek. It-twaqqif tat-trattament b' Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jnaqqas l-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 Zentiva mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demmm jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-aġħar wara li waqfu jiehdu Tenofovir disoproxil Zentiva. 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-aġħar.

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieqaf tiehu Tenofovir disoproxil Zentiva għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk tkun qed iġġarrab xi effetti sekondarji jew jekk ikollok xi marda oħra.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b' mod partikulari dawk is-sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.

- Ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel ma terġa' tibda tieħu l-pilloli Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

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

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tieghek minnufih

Aċidozi lattika (aċidu lattiku eċċessiv fid-demm) 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' aċidozi lattika:

- nifs qawwi mgħaġġel,
- theddil,
- thossok imdardar (tqalligh), tirremetti (rimettar) u uġigh fl-istonku.

Jekk taħseb li għandek **aċidozi lattika, ikkuntattja lit-tabib tieghek 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 thossok bil-għatx,**
- **tibdil fl-awrina** tieghek u **uġigh fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi,
- irtubija tal-għadam (**b'uġigh fl-għadam** u li xi kultant jirrizulta fi ksur), li tista' sseħħ minħabba 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 tieghek.

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-demm.

Effetti sekondarji possibbli oħra

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, uġiħ jew dgħjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demmm,
- zieda fil-kreatinina fid-demmm tiegħek,
- problemi fil-frixa.

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

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

- uġiħ 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 effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali [mnizzla f' Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tenofovir disoproxil Zentiva

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx 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.

Uża fi żmien 60 jum minn meta jinfetaħ l-ewwel darba. Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tenofovir disoproxil Zentiva

- Is-sustanza attiva hija tenofovir. Kull pillola fiha tenofovir disoproxil phosphate (ekwivalenti għal 245 mg ta' tenofovir disoproxil).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Fil-qalba tal-pillola: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate,
Kisja tar-rita: lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, indigo carmine aluminum lake.

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

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg miksijin b'rita huma pilloli f'għamla ta' oblong, ta' lewn ċelesti ċar miksijin b'rita b'qies ta' madwar 17.2 x 8.2 mm.

Huma disponibbli d-daqsijiet ta' pakketti li ġejjin:

Kartun ta' barra li fihom flixxun 1 ta' 30 pillola miksija b'rita u 3 fliexken ta' 30 pillola miksija b'rita.

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Ir-Repubblika Ċeka

Manifattur

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.

Bucharest 032266

Ir-Rumanija

Jew

Winthrop Arzneimittel GmbH

Brüningstraße 50

65926 Frankfurt am Main

Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 800 53 53 010

PV-Germany@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2778 0890

PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.

Tel: +31 202 253 638

PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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