

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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(i) b'effett magħruf: lactose monohydrate. Kull pillola fiha 214.5 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa 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 b'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 hađu din it-terapija qabel, li jinkludu pazjenti b'ammont ta' viri għoli (> 100,000 kopja/ml) u studji li fihom tenofovir disoproxil kien miżjud ma' sfond ta' terapija stabbli (fil-biċċa l-kbira terapija bi tliet mediċini) f'pazjenti li kienu ttrattati qabel b'antiretrovirali li garrbu ħsara viroloġika bikrija (< 10,000 kopja/ml, bil-maġġoranza tal-pazjenti jkollhom < 5,000 kopja/ml).

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

Id-deċiżjoni li wiehed jagħžel tenofovir disoproxil Zentiva għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li nghataw sustanzi antiretrovirali għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat medikul 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 reżistenti għal lamivudine (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).
- mard tal-fwied mingħajr 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, livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti u evidenza istoloġika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Požoloġija

Adulti

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.

Epatite B kronika

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1

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

Doži mnaqqsa ta' tenofovir (is-sustanza attiva ta' Tenofovir disoproxil Zentiva) jintużaw ukoll għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li jkollhom minn 2 sa < 12-il sena. Minħabba li Tenofovir disoproxil Zentiva huwa disponibbli biss bħala pilloli miksijin b'rita ta' 245 mg, mhuwiex adattat biex jintuża f'pazjenti pedjatriċi li jkollhom minn 2 < 12-il sena. Wiehed għandu jiċċekkja jekk humiex disponibbli formulazzjonijiet adattati ohra.

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

Epatite B kronika

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

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

Doża maqbuża

Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Tenofovir disoproxil Zentiva fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Tenofovir disoproxil Zentiva mal-ikel kemm jista' jkun

malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu 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 jieħu 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 jieħu 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-kliewi u l-esponiment għal tenofovir jizdied f'pazjenti b'disfunzjoni renali.

Adulti

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti b'indeboliment renali moderat u sever (tneħħija tal-krejinina ta' < 50 ml/min) u dejta dwar is-sigurtà fuq tul ta' żmien ma kinitx evalwata għal indeboliment renali 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 jżbqu riskji potenzjali. L-għoti ta' Viread 33 mg/g granijiet biex jtipprovdi doża mnaqqsa ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil fumarate hu rakkomandat għal pazjenti adulti bi tneħħija tal-krejinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijalizi tad-demem. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal Viread 33 mg/g granijiet.

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 dawk li ma kienux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali, li jinkludu mard renali fl-aħħar stadju jeħtieġu d dijaliżi tad-demem, 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-dijalizi tad-demem:

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 kif ġej:

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

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

Dawn l-aġġustamenti fl-intervall tad-doża ma kinux ikkonfermati fl-istudji kliniċi. Simulazzjonijiet jissuġġerixxu li intervall tad-doża mtawwal 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'gimġha jekk wiehed jassumi li qed jittieħdu tliet sessjonijiet ta' dijaliżi tad-demem kull gimġha, li kull waħda ddum madwar 4 sigħat jew wara 12-il siegħa ta' dijaliżi tad-demem kumulattiva.

L-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ma jistgħu jingħataw għal pazjenti li ma kienux qegħdin fuq dijaliżi tad-demem bi tneħħija tal-kreatinina 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-aġħar (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Zentiva għandhom jittieħdu 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-ġheneb.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkatawiehed 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 soppressjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Epatite B kronika

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

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

- Tenofovir disoproxil 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-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat. L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirrizulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine, li jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine (ara sezzjoni 4.5). B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żiedet didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożagġ imnaqqas ta' 250 mg ta' didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' ħsara viroloġika f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għall-kura ta' infezzjoni bl'HIV-1.

Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' ħsara viroloġika 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 bhala kors ta' għoti ta' darba kuljum.

Effetti renali u fuq l-għadam fil-popolazzjoni adulta

Effetti renali

Tenofovir huwa eliminat prinċipalment mill-kliewi. Kollass renali, indeboliment renali, żieda fil-livell tal-krejinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) kienu rrappurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ renali

Hu rakkomandat li t-tneħħija tal-krejinina tkun ikkalkulata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (tneħħija tal-krejinina u phosphate fis-serum) tkun wkoll immonitorjata wara 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 huwa meħtieġ.

Immaniġġjar renali Jekk il-phosphate fis-serum huwa < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) jew it-tneħħija tal-krejinina tonqos għal < 50 ml/min, fi kwalunkwe pazjent adult li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Konsiderazzjoni għandha tingħata wkoll għall-waqfien tat-trattament b'tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-krejinina mnaqqsa għal < 50 ml/min jew tnaqqis tal-phosphate fis-serum għal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ghoti flimkien u riskju ta' tossiċità renali

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

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

Riskju oghla ta' indeboliment renali ġie rrappuratat 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'fatturi ta' riskju renali, l-

għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease imsaħħa 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 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediċinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbli għas-sekrezzjoni tubulari u parzjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliewi. Għalhekk, il-farmakokinetiċi ta' dawn il-prodotti mediċinali, li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkun neċessarju b'mod ċar, l-użu konkometanti ta' dawn il-prodotti mediċinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkomandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment renali

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

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

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

Effetti fuq l-għadam

Fi pazjenti infettati bl-HIV, fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgħa fejn tqabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, tnaqqis żgħir fid-densità minerali tal-għadam (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 oġhla b'mod sinifikanti fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimgħa. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kienu oġhla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimgħa. Madankollu, ma kienx hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament rilevanti matul il-144 ġimgħa.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease imsaħħa Korsijiet alternattivi ta' kura għandhom jiġu kkunsidrati trattament għal pazjenti b'osteoporozzi li jkunu f'riskju għoli ta' ksur.

Anormalitajiet fl-għadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali (ara sezzjoni 4.8).

Jekk ikun hemm suspetti 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 tal-kura, biex jiġi deċiż il-monitoraġġ xieraq waqt il-kura id-deċiżjoni għat-twaqqif tal-kura) u l-konsiderazzjoni tal-ħtieġa 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 (tnehhija tal-kreatinina u serum phosphate) għandha tiġi evalwata qabel il-kurat, u mmonitorata waqt il-kura bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

Immaniġġjar renali Jekk il-phosphate fis-serum ikun ikkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliewi, konsultazzjoni ma' ma' nefrologist għandha tinkiseb nefrologista biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tal-kura b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat

L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossiċità renali

L-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 jinbada 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 assoċjati ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur bħalissa mhumiex magħrufa (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 oghla 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

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 tinbada terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jizjed f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum ġeneralment ma jkunux akkompanjati minn zieda fil-koncentrazzjonijiet 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 tal-kura: 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' zieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġġoranza tagħha dehret li hija limitata. Madankollu, epatite li tmur għall-aġħar b'mod sever, li jinkludi fatalitajiet kienet rappurtata. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib, ripetutament, b'eżaminazzjonijiet kliniċi u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra epatite B tista' tkun mehtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex 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 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' kumbinazzjoniantiretrovirali f'pazjenti ko-infettati bl'HIV/HBV. Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied, li tinkludi epatite kronika attiva għandhom zieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jehtieġ 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, wiehed għandu jinnota li židiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tnehhija tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Epatite li tmur għall-aġħar*.

Użu ta' ċertisustanzi 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-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għal HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmaċewtiku (ritonavir jew cobicistat).

Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl'ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmaċewtikuma ġietx 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 zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi kazijiet hemm evidenza ta' effetti tal-kura, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Disfunzjonital-mitokondrija 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 jikkoncernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newrotropenja), u disturbi fil-metabolizmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta'

etjoloġija mhux magħrufa, b' mod partikulari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f' nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

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

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

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn ħafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oġġla 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 uġiġħ 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.

Lattożju

Tenofovir disoproxil Zentiva fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal- glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f' adulti.

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

L-użu fl-istess ħin mhuwiex rakkomandat

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.

Didanosine

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

Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali oħrajn huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata bhala "↑", tnaqqis b' "↓"nkati fit-Tab' "↔", 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 għoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri ta' protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./245 q.d.)	Atazanavir: AUC: navir: C_{max} : x: nav C_{min} : n: nav Tenofovir: AUC: ovir: C_{max} : x: ovi C_{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ 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./245 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ovir: C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ 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./245q.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ovir: C_{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' tenofovir tista' ssahhaħ 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 irriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine li jista' jżid ir-riskju għal reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd taċ-celluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żieda 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' ħsara viroloġika f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl'HIV-1.	Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil u didanosine jingħata flimkien ma' (ara sezzjoni 4.4).
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ Cmax: ↔	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-għoti fl-istess ħin 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 tigi użata b'kawtela u irid ikun hemm 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 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 fumarate, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fumarate meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tigi 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
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<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>	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).

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
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<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>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ effetti 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 ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate (200 mg/245 mg q.d.)	<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>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min}	Rakkomandazzjoni dwar 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 fumarate (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 potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar 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: a 143% C_{max}: a C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: avir: C_{max}: x: avi C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ovir: C_{max}: x: ovi 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 għietx 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 fumarate (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 potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min}	Rakkomandazzjoni dwar 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.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS 3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-għoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir /ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' 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 ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali ghandha 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/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 L-istudju sar b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-espożizzjonijiet ta' voxilaprevir misennija f'pazjenti infettati bl-HCV.

Studji li saru bi prodotti mediċinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil inġhata 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, għaxdan isahħaħ 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 (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil. Studji f'annimali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Treddiġh

Intwera li tenofovir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' tenofovir fit-trabi tat-twelid/trabi. Għalhekk Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

L-għoti ta' Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat għax jista' jirriżulta f'ziedafir-riskju ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.5). B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali (ara sezzjoni 4.4).

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

Epatite li tmur għall-aġġar b'mod akut kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu l-kura 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 għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma pprezentati f'Tabella 2.

Studji kliniċi dwar HIV-1: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq esperjenza miksub f'żewġ studji f'653 pazjent esperjenzati bil-kura b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew placebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra għal 24 ġimgħa u wkoll fi studju komparattiv *double-blind* ikkontrollat li fih 600 pazjent li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, irċievew trattament b'245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimgħa.

Studji kliniċi dwar epatite B: L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HBV hija primarjament ibbażata fuq esperjenza f'żewġ studji komparattivi, *double-blind* u kkontrollati fuq 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard tal-fwied kumpensat li rċievew trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefovir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tal-kura għal 384 ġimgħa 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 ġimgħat ta' kura, ir-rata ta' tnaqqis annwali tal-funzjoni tal-kliewi wara l-linja bażi rrappurtata f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m² kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

Pazjenti b' mard tal-fwied mhux kumpensat: Il-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil f' pazjenti b' mard tal-fwied mhux kumpensat kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) *double-blind*, ikkontrollat b' mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċivew kura 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 l-kura minhabba avveniment avversi; 9% tal-pazjenti kellhom zieda kkonfermata fil-krejtatinina 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 kombinat u l-fergħa tal-istudju dwar entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzw 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 zieda kkonfermata fil-krejtatinina 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' punteġġ għoli ta' CPT fil-linja bażi kienu f' riskju oġġla li jiżviluppaw avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

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

Ir-reazzjonijiet avversi b' rabta suspetta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati hawn taht skont il-klassi ta' sistema tal-organi tal-ġisem 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 hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil bbażat fuq studju kliniku esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni hafna: Very common:	ipofosfatimja ¹
Mhux komuni:	ipokalmija ¹
Rari:	aċidożi lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni hafna:	sturdament
Komuni:	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni hafna:	dijarrea, rimettar, tqalligh
Komuni:	uġiġh addominali, nefha addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	zieda fit-transaminases
Rari:	stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	anġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Mhux komuni:	rabdomijolosi ¹ , dġhjuġija fil-muskoli ¹
Rari:	osteomalaja (li tidher bħala wġiġh fl-għadam u b' mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,2} , majopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</i>	
Mhux komuni:	żieda fil-kreġatinina, 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' sseħħ bħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b' mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

² Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-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 fumarate 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 hsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil ta' sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard tal-HIV avvanzat, 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).

HIV-1:

Interazzjoni ma' didanosine

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

Parametri metabolici

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

Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

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

Osteonekrozi

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrozi, b'mod partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkunu fi stadju avvanzat 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' nġhataw 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 fumarate. Židiet tal-ALT waqt it-trattament kellhom medjan ta' ħin biex jibdew ta' 8 ġimġhat, fiequ bit-komplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-każijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta' $\geq 2 \log_{10}$ kopja/ml ta' viri li seħħet qabel jew fl-istess ħin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkomandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

HIV-1

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS US 104 0321 u GS US 104 0352) f'184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV 1 (minn età ta' sentejn sa < 18 il sena) li rċievw il-kura b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-plaċebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra għal 48 ġimġha (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti

pedjatriċi li rċievew kura b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1).

Tnaqqis fil BMD ġie rrapportat f'pazjenti pedjatriċi. F'adolesxenti infettati b'HIV 1, il-punteġġi Ż tal BMD osservati f'individwi li rċievew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċievew placebo. Fi tfal infettati b'HIV 1, il-punteġġi Ż tal BMD osservati f'individwi li qalbu għal tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li baqgħu fuq il-kors tagħhom li kien fih stavudine jew zidovudine (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Fi studju GS US 104 0352, 4 minn 89 pazjent pedjatriku esposti għal tenofovir disoproxil (esponiment medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 312-il ġimgħa) waqqfu minhabba reazzjonijiet avversi konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali. Seba' pazjenti kellhom rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 ml/min/1.73 m². Fosthom, żewġ pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-aħjar wara li twaqqaf tenofovir disoproxil.

Epatite B kronika

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju wieħed 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 jirċievew kura b'tenofovir disoproxil 245 mg (bħala) (n = 52) jew placebo (n = 54) għal 72 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti adolesxenti li rċievew il-kura b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniċi ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1).

Tnaqqis fil BMD ġie osservat f'adolesxenti infettati bl HBV. Il-punteġġi Ż tal BMD osservati f'individwi li rċievew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċievew placebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

Anzjani

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

Pazjenti b'indeboliment renali

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Jekk isehħ 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 nukleotidereverse transcriptase,
Kodiċi ATC: J05AF07

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil huwa sustanza ta' 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'ċelluli mononukleari tad-demem periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li teħel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni 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 werja ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-aċidu lattiku f'assay in vitro.

Dejta dwar l-HIV

Attività antivirali HIV in vitro: Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibizzjoni ta' 50% (EC₅₀) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV 1_{IIIB} huwa 1.6 $\mu\text{mol/l}$ f'razza ta' ċelluli tal-limfojdi u 1.1 $\mu\text{mol/l}$ kontra HIV 1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, C, D, E, F, G, u O ta' HIV 1 u kontra HIVBaL f'ċelluli makrofagi/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 ngħataw sustanzi antiretrovirali bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV 1 reverse transcriptase intaġħzlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji kliniċi fuq pazjenti esperjenzati bil-kura evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg (bħala) 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 (bħala).

Effikaċja klinika u sigurtà

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

Fl-istudju GS 99 907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bil-kura u kienu ttrattati bi placebo jew 245 mg tenofovir disoproxil (bħala) għal 24 ġimgha. Il-medja bażi ta' l-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'Ġimgħa 24, il-bidla medja imkejla fuq ħin 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 (bhala) (p < 0.0001). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil (bhala) dehret fil-bidla medja imkejla fuq ħin minn linja bażi f'Ġimgħa 24 (DAVG24) għall-għadd ta' CD4 (+13 ċelluli/mm³ għal 245 mg tenofovir disoproxil (bhala) kontra 11 ċelluli/mm³ għall-plaċebo, valur p = 0.0008). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimgħa (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 (bhala) żviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimgħa.

Il-faži ta' l-istudju GS 99 903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimgħa u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil (bhala) kontra stavudine meta użat f'kombinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV 1, li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali. Il-medja tal-linja bażi ta' l-għadd ta' 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 ta' 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 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml fl-48 ġimgħa ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil (bhala), meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimgħa, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV 1 RNA taħt 1-400 kopja/ml u 1-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivament fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil (bhala), meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

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

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

Dejta dwar l-HBV

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

Reżistenza: Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċja klinika u sigurtà). F'assaġġi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejns naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensitività għal

tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik ta' l-istrej naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensitivi għal tenofovir b'valuri EC50 li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik ta' l-istrej 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'HBsAg pozittiv u b'HBsAg negattiv. Pazjenti kkurati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu hađu din it-terapija qabel, dawk li ngħataw lamivudine, dawk li ngħataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil linja bażi. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istoloġiċi f'pazjenti kumpensati.

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat f'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 taħt. Studju GS US 174 0103 twettaq fuq 266 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBsAg pozittivi filwaqt li studju GS US 174 0102 twettaq fi 375 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBsAg negattivi u HBsAb pozittivi.

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

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

Tabella 3: Parametri tal-effikaċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBsAg kumpensat u f'pazjenti li kienu pozittivi għal HBsAg kumpensat f'gimgha 48

Parametru	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pozittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Rispons shiħ (%)^a	71*	49	67*	12
Istoloġija Rispons istoloġiku (%) ^b	72	69	74	68
Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV 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

Parametru	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)		Studju 174-0103 (HBeAg pozzittiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Seroloġija (%) Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBeAg	MA	MA	22/21	18/18
Tnaqqis/serokon-verżjoni ta' HBeAg	0/0	0/0	3*/1	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 erbghin mill-51 pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu trattati b' lamivudine fil-passat. Tlieta u sebghin fil-mija ta' pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma ngħataw nukleosides 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 ġimgha fi studji GS US 174 0102 u GS US 174 0103

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

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

Parametru ^a	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76

Studju 174-0102 (HBeAgnegattiv)												
Parametru ^a	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
ALT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
ALT normalizzat ^d												
Seroloġija (%)Tnaqqis/sero- konverzjoni ta' HbeAg	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA
Tnaqqis/sero- konverzjoni 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 waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgħa 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spiċċaw ġimgħa 384, huma inklużi 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 oġhla 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, t-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 ppreżentati 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'gimgha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' kura open label

Parametru ^a	Studju 174-0103 (HBeApożittiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Qalbu minn adefovir dipivoxil 10 mg għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Ġimgha	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
DNA tal-HBV (%) < 400 kopja /ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzat ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Seroloġija (%)												
Tnaqqis/ sero-konverżjoni 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/ sero-konverżjoni 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 waqfqu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimgha 384 minhabba riżultat aħhari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spiċċaw ġimgha 384, huma inklużi fid-denominatur.

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

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

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

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

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

^g Il-figuri ppreżentati 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 ġimgha ta' tenofovir disoproxil *double-blind* segwiti minn 144 ġimgha *open-label*.

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

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

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

^l Il-figuri ppreżentati 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).

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

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

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

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

Dejta akkoppjata fil-linja bażi u minn bijopsija tal-fwied f'ġimgha 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjenti li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'ġimgha 240 (ara Tabella 6 hawn taht). Hamsa 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-puntegġ tal-fibrozi ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni ta' ċirrozi sa ġimgha 240 bi tnaqqis fil-puntegġ tal-fibrozi ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

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

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

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

^b Tiġib fil-puntegġ nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret għall-aġar il-fibrozi ta' Knodell.

^c 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil *double-blind* segwiti b'sa 192 ġimgha *open-label*.

^d 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil *double-blind* segwiti b'sa 192 ġimgha 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 ġimgha, ikkontrollat u *double-blind*, dwar tenofovir disoproxil 245 mg (bħala) f'pazjenti adulti ko-infettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tas-serum DNA tal-HBV fil-linja bażi f'pazjenti *randomised* fil-parti ta' l-istudju dwar tenofovir kienet ta' 9.45 log₁₀ kopja/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (bħala) kien assoċjat ma' bidla medja tad-DNA tal-HBV fis-serum mil-linja bażi, fil-pazjenti li għalihom kien hemm dejta ta' 48 ġimgha, ta' -5.74 log₁₀ kopja/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'ġimgha 48.

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

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

Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat f'48 ġimgha (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

bil-kura b' tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' punteġġ CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta' 5.8 log₁₀ kopja/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linja bażi. Tnejn u erbghin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja bażi. Ir-riżultati aħharin tas-sigurtà ko-primarja kienu t-twaqqif minħabba 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' punteġġi CPT ta' ≤ 9, 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi tal-kura b' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV < 400 kopja/ml wara 48 ġimgħa ta' kura.

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 taħt).

Tabella 7 Parametri tas sigurtà u l effikaċja f' pazjenti b' mard tal fwied mhux kumpensat f' ġimgħa 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 minħabba li jżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mill-kura n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Żieda kkonfermata fil-krejinina fis-serum ta' ≥ 0.5 mg/dl mil-linja bażi jew serum phosphate ikkonfermat ta' < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) < 400 kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' ≥ 2 punti f' CPT mil-linja bażi n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ ta' CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil linja bażi fil punteġġ MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

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

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

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

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

Esperjenza f'pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine wara 240 ġimgħa (studju GS-US-174-0121)
L-effikaċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala) ġew evalwati fi studju *randomised* u *double-blind* (GS-US-174-0121) f'pazjenti HBeAg pożittivi u pazjenti HBeAg negattivi (n = 280) b' mard tal-fwied kumpensat, viremija (DNA tal-HBV \geq 1,000 IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' rezistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Hames pazjenti biss kellhom mutazzjonijiet ta' rezistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja bażi. Mija u wiehed u erbghin u 139 individwu adulti kienu *randomised* fil-fergħa tal-istudju dwar kura b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja bażi kienet simili bejn iż-żewġ fergħat tal-istudju dwar il-kura: fil-linja bażi, 52.5% tal-individwi kienu HBeAg negattivi, 47.5% kienu HBeAg pożittivi, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta' 6.5 log₁₀ kopja/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

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

Reżistenza klinika

Erba' mija u sitta u għoxrin pazjent li kienu HBeAg negattivi (GS-US-174-0102, n = 250) u HBeAg pożittivi (GS-US-174-0103, n = 176) li kienu inizjalment *randomised* għal kura *double-blind* b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal kura b'tenofovir disoproxil *open-label* kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza 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 kura *double-blind* b'adefovir dipivoxil u mbagħad qalbu għal kura b'tenofovir disoproxil *open-label* kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja bażi. L-evalwazzjonijiet ġenotipici li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimgħa 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma żviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet rezistenti 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 il-kura 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' rezistenza għal tenofovir disoproxil ma giet żvelata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimgħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acid assoċjata ma' rezistenza ta' tenofovir disoproxil ma giet żvelata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-74-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet tar-reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi, 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) fil-aħhar punt ta' żmien tagħhom fuq tenofovir disoproxil. Fosthom, dejta tas-sekwenza minn iżolati HBV akkoppjati fil-linja bażi u waqt il-kura 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 ġenotipici 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 ħamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' reżistenza għal lamivudine fil-linja bażi) fil-bidu rċievew kura bi placebo blinded għal 72 ġimgħa, u 52/54 pazjent segwew b'tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-TDF). 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.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tas-sinistra tad-dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja bażi. Il-medja tat-tibdil f'ġimgħa 48 (fit-tmiem tal-fażi li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tas-sinistra tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-puntegġ \dot{Z} tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew

zidovudine, rispettivamente. Il-medja tar-rata taż-zieda fl-għadam fis-sinsla tad-dahar f'gimgha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' kura b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' kura bi stavudine jew zidovudine. Iż-zieda fl-għadam madwar il-ġisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' kura b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' kura bi stavudine jew zidovudine. Individwu wiehed li ġie kkurati b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li ġew ikkurati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti (> 4%) ta' BMD fis-sinsla tad-dahar f'gimgha 48. Il-puntegġi Ż tal-BMD naqsu b'-0.012 fis-sinsla tad-dahar u b'-0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu kkurati b'tenofovir disoproxil għal 96 gimgha. Il-puntegġi Ż tal-BMD ma ġewx aġġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 4 minn 89 pazjent pedjartiku esposti għal tenofovir disoproxil waqfu minhabba reazzjonijiet avversi konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali (esponiment ta' tenofovir disoproxil medjana ta' 104 gimghat).

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 kkurati b'tenofovir disoproxil 245 mg (bħala) (n = 52) jew plaċebo (n = 54) għal 72 gimgha. L-individwi li ħadu sehem kellhom fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, iżda setgħu irċievew korsijiet ta' kura 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 gimgha qabel l-iscreening). F'gimgha 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp tal-kura b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo 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'gimgha 72 meta mqabbla ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rispons għall-kura 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). Ħamsa 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'gimgha 72. Wiehed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide fil-passat ingħataw lamivudine. F'gimgha 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 tal-kura ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Ħamsa u sebghin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f'gimgha 72 meta mqabbla ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-plaċebo.

Wara 72 gimgha ta' kura magħzula b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal kura b'tenofovir disoproxil open-label sa Ġimgha 192. Wara Ġimgha 72, is-soppressjoni virologika 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'Ġimgha 192. Fost l-individwi li rċievew plaċebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'HBV DNA < 400/mL żdied b'mod sinifikanti wara li bdew il-kura 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'Ġimgha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f'Ġimgha 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%, rispettivamente) esperjenzaw serokonverzjoni għal anti-HBe matul Ġimgha 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-Ghadam fil-Linja Baži, Ġimghat 72 u 192

	Linja baži		Ġimgha 72		Ġimgha 192	
	Tenofovir disoproxil -tenofovir disoproxil	PLB-tenofo vir disoproxil	Tenofovir disoproxil -tenofovir disoproxil	PLB-tenofo vir disoproxil	Tenofovir disoproxil -tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxi I
Medja (SD) tal-puntegġ 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-puntegġ Z tal-BMD tal-linja baži tal-ispina lumbaria	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-puntegġ 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-puntegġ Z BMD tal-linja baži 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 Puntegġi Z tal-BMD mhux agġustati għat-tul u l-piż

^b Punt aħhari primarju tas-sigurtà matul Ġimgha 72

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini 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 Taghrif farmakokinetiku

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

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

Wara l-ghoti mill-halq ta' tenofovir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f' tenofovir. L-ghoti ta' doži 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-ghoti 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-ghoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla li fiha hafna xaħam għolliet il-biodisponibilità orali, bi żieda 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-ghoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla hafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' tenofovir.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofovir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-ghoti mill-halq tenofovir disoproxil, tenofovir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet isehħu fil-kontenut tal-kliewi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniċi). Ir-rabta in vitro ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, oghla 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 oghla (madwar 300 darba iżjed) minn dawk osservati in vivo, tenofovir ma inibixxiex in vitro l-metaboliżmu tal-mediċina medjata minn xi wieħed 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-kliewi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b'madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tneħħija totali ġiet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tneħħija mill-kliewi ġiet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (madwar 210 ml/min), li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-halq il-hin 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 ġol-awrina mill-proteina 4 rezistenti kontra hafna mediċini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir indipendenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-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-Cmax u tal-AUC_{tau} huma ta' 0.38 ± 0.13 µg/ml u 3.39 ± 1.22 µg·h/ml, rispettivament. L-esponiment ta' tenofovir miksub f'pazjenti adolexxenti li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil (bħala) kien simili għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil (bħala).

Epatite B kronika:

L-esponiment ta' tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18 il sena) li kienu qed jirċievu dozi orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil (bħala) kien simili

għal esponimenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doża waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil (bħala).

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux b'tenofovir disoproxil (bħala) 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-kreatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 ml/min; indeboliment ħafif b'CrCl = 50-79 ml/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30-49 ml/min u indeboliment sever b'CrCl = 10-29 ml/min). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment medju tat-tenofovir (%CV) żdiedet minn 2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b'CrCl > 80 ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever. Ir-rakkomandazzjonijiet għad-dożagġ f'pazjenti b'indeboliment renali bi żieda fl-intervall bejn id-dożagġ, huma mistennija li jirrizultaw f'livelli oġġla tal-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma u livelli aktar baxxi ta' C_{min} f'pazjenti b'indeboliment renali meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dan m'humieq magħrufa.

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

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

Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir f'pazjenti li ma' jieħdux id-dijalizi tad-demem, b'rata ta' tneħħija tal-kreatinina 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 ġietx 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 ngħatat lill-pazjenti adulti li ma kienux infettati b'HIV u dawk mhux infettati bl-HBV li kellhom indeboliment tal-fwied fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child Pugh Turcotte (CPT). Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir ma nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment tal-fwied, li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mhuwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} ta' tenofovir u l-valuri ta' l-AUC_{0-∞} 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'celluli mononukleari umani tad-demem periferali mhux proliferattivi (PBMCs) il-hin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-hin biex il-livell ta' PBMCs stimulat minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 siegħa.

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-rizultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, fil-klieb u fix-xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-

tossicità fl-ghadam kienet dijanjostikata bhala osteomalacja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossicità fl-ghadam f'firien u klieb adulti žghażagh sehhet f'esponimenti li kienu ≥ 5 darbjet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossicità fl-ghadam sehhet f'xadini žghażagh infettati b'esponimenti għoljin hafna wara għoti ta' doži 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 ta' phosphate mill-musrana bil-possibbiltà ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji dwar tossicità fuq il-ġeni urew riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajjed fit-test UDS f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analiżi *in vivo* tal-mikronukleu tal-mudullun tal-ghadam tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinoġeniċità orali fil-firien u ġrieden urew biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu b'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri mhumiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar ir-riproduzzjoni fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, il-fertilità, it-tqala jew fuq xi parametri tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieh fi studji dwar tossicità li saru qrib u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

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-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali 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 jifthuh 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 wiehed 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 jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

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

Iftaħ il-fliexken billi tagħfas l-għatu li ma jistgħux jifthuh 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

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 TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEG HID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur 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**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti 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)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jagħtu riċetta għal/jużaw Tenofovir disoproxil Zentiva f'adulti u/jew pazjenti adolexxenti

jkunu pprovdu ti 'pakkett edukattiv għat-tobba li jkun fih is Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u fuljett edukattiv adattat, kif spjegat fid-dettall hawn taħt:

- Fuljett edukattiv dwar HIV renali, li jinkludi slide ruler għat-tneħħija tal-kreatinina
- Fuljett edukattiv dwar HBV renali, li jinkludi slide ruler għat-tneħħija tal-kreatinina
- Fuljett edukattiv dwar HIV adolexxenti
- Fuljett edukattiv dwar HBV adolexxenti

Il-fuljetti edukattivi dwar HIV u HBV renali għandu jkun fihom il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Li hemm zieda fir-riskju ta' mard renali f'pazjenti infettati bl-HIV u HBV assoċjata ma' prodotti li jkun fihom tenofovir disoproxil bħal Tenofovir disoproxil Zentiva
- Li Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jintuża biss f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament ikunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali
- L-importanza ta' aġġustamenti tad-doża ta' kuljum ta' Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg pilloli miksija b'rita, f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 30-49 ml/min
- Li fl-adulti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min) u emodijalizi, fejn l-aġġustamenti xierqa fid-doża ma jistgħux jiġu applikati ma' dan il-prodott minhabba nuqqas ta' qawwiet ta' pilloli alternattivi, l-użu f'dan il-grupp ta' pazjenti mhux rakkomandat. Jekk l-ebda trattament alternattiv huwa disponibbli, intervalli mtawla tad-doża bl-użu ta' Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jintużaw
- Aġġustament tad-doża ta' kuljum bl-użu ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet (iċċekja jekk hux disponibbli) hu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min). Għal pazjenti li mhux kapaċi li jużaw il-formulazzjoni ta' granijiet u bl-ebda trattament alternattiv disponibbli, intervalli mtawla tad-doża bl-użu ta' Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jintużaw
- Li l-użu ta' Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi evitat bl-użu konkomitanti jew riċenti ta' prodotti mediċinali nefrotossici. Jekk Tenofovir disoproxil Zentiva jintuża ma' prodotti mediċinali nefrotossici, il-funzjoni renali għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib skont l-iskeda rakkomandata
- Li l-pazjenti għandu jkollhom il-funzjoni renali tagħhom fil-linja bażi evalwata qabel il-bidu tat-terapija b' Tenofovir disoproxil Zentiva
- L-importanza ta' monitoraġġ regolari tal-funzjoni renali matul it-terapija b' Tenofovir disoproxil Zentiva
- L-iskeda rakkomandata għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali meta wieħed jikkunsidra l-preżenza jew l-assenza ta' fatturi addizzjonali ta' riskju għal indeboliment renali
- Li jekk il-fosfat fis-serum ikun < 1.5 mg/dl jew ir-rata tat-tneħħija tal-kreatinina titnaqqas waqt it-terapija għal < 50 ml/min, allura l-funzjoni renali għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien gimgħa. Jekk it-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkonfermata bħala < 50 ml/min jew ikun hemm tnaqqis fil-fosfat fis-serum għal < 1.0 mg/dl, allura għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien tat-terapija b' Tenofovir disoproxil Zentiva. L-interruzzjoni tat-trattament b' Tenofovir disoproxil Zentiva għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata
- Istruzzjonijiet dwar l-użu tas-slide ruler għat-tneħħija tal-kreatinina

Il-fuljett edukattiv adolexxent dwar HIV u HBV renali għandu jkun fihom il-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Li metodoloġija multidixxiplinarja hi rakkomandata għall-immaniġġjar ta' pazjenti adolexxenti
- Li hemm zieda fir-riskju ta' mard renali f'pazjenti infettati bl-HIV u HBV assoċjata ma' prodotti li jkun fihom tenofovir disoproxil bħal Tenofovir disoproxil Zentiva
- Li Tenofovir disoproxil Zentiva mhux irrikmandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali
- Li l-użu ta' Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi evitat bl-użu konkomitanti jew riċenti ta' prodotti mediċinali nefrotossici. Jekk Tenofovir disoproxil Zentiva jintuża ma' prodotti mediċinali nefrotossici, il-funzjoni renali għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib skont l-iskeda rakkomandata

- Li l-pazjenti għandu jkollhom il-funzjoni renali tagħhom fil-linja bazi evalwata qabel il-bidu tat-terapija b' Tenofovir disoproxil Zentiva
- L-importanza ta' monitoraġġ regolari tal-funzjoni renali matul it-terapija b' Tenofovir disoproxil Zentiva
- L-iskeda rakkomandata għall-monitoraġġ tal-funzjoni renali meta wiehed jikkunsidra l-preżenza jew l-assenza ta' fatturi addizzjonali ta' riskju għal indeboliment renali
- Li jekk il-phosphate fis-serum ikun ikkonfermat li hu < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent adolexxenti li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa
- Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliwi, konsultazzjoni ma' nefrologist għandha tinkiseb biex tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tal-kura b' Tenofovir disoproxil Zentiva. L-interruzzjoni tal-kura b' tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun giet identifikata
- Li Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD u l-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjat ma' Tenofovir disoproxil Zentiva fuq is-saħħa tal-għadam fit-tul u r-riskju futur ta' ksur bħalissa mhumiex magħrufa f'pazjenti adolexxenti
- Li jekk jinstabu jew ikun hemm suspett ta' xi anormalitajiet fl-għadam, allura konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu

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 (bhala 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 jintlahaqx 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.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
Data meta jinfetah: [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-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex 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 taħžen 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 mediċina 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' mediċini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

Tenofovir disoproxil Zentiva huwa trattament għal infezzjoni bl-HIV (Virus tal-Immunodeficjenza Umana). Il-pilloli huma adatti għal:

- **adulti**
- **adolexxenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li diġà ġew ikkurati fil-passat** b'mediċini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minħabba 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**
- **adolexxenti 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-mediċina 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 tieħu Tenofovir disoproxil

Zentiva Tiehux Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Jekk dan japplika għalik, għid lit-tabib tiegħek immedjatement u tieħu 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' tgħaddi l-HIV meta tkun qiegħed tieħu din il-medicina għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Tenofovir disoproxil Zentiva ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lill-ħaddieħor permezz ta' kuntatt sesswali jew tniġġiż tad-demmm. Għandek tkompli tieħu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan isehh.
- **Kellem lit-tabib jew l-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-demmm 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-demmm matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tiegħek. Jekk inti adult, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieħu l-pilloli inqas ta' spiss. Tnaqqasx id-doża li għaliha ngħatajt riċetta, hlief jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħmel hekk.

Tenofovir disoproxil Zentiva normalment ma jitteħidx 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 jiżviluppaw marda tal-għadam imsejha osteonekrozi (il-mewt tat-tessut tal-għadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demmm fl-għadam). It-tul ta' żmien tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla tal-piż tal-ġisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li wieħed jiżviluppa din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-ġogi, uġiġh u wegħghat (speċjalment fil-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispallejn) u diffikultà fiċ-ċaqliq. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-għadam (li xi kultant iwasslu għal ksur) jistgħu jsehħu wkoll minħabba ħsara liċ-celluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli).

- **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 l-epatite B jew C kronika, li huma ttrattati bl-antiretrovirali, 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-demmm 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-aħjar galadarba jinbeda t-trattament b'Tenofovir disoproxil Zentiva. Dawn is-sintomi jistgħu jindikaw li s-sistema immuni mtejbja ta' ġismek qed tiġġieled lill-infezzjoni. Oqgħod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli

tibda tieġu 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 tieġu mediċini għal-kurat tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn it-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġġda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tftitex il-kura meħtieġa.

- **Kellem lit-tabib jew lill-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 jimmonitorja 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 ikkurati 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:

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

Għad-dożagġara sezzjoni 3, Kif għandek tieġu Tenofovir disoproxil Zentiva.

Mediċini oħra u Tenofovir disoproxil Zentiva

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieġu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieġu xi mediċina oħra.

- **Twaqqaf l-ebda mediċini kontra l-HIV** li jkun tak riċetta għalihom it-tabib tiegħek meta tibda tieġu Tenofovir disoproxil Zentiva jekk għandek kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.
- **M'għandekx tieġu Tenofovir disoproxil Zentiva** jekk diġà qed tieġu 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).
- **Huwa importanti ħafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieġu mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliwi tiegħek.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni bil-batterji)
 - amphotericin B (għal infezzjoni bil-fungali)
 - foscarnet, ganciclovir, jew cidofovir (għal infezzjonijiet virali)
 - interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer)
 - adefovir dipivoxil (għal HBV)
 - tacrolimus (għat-trażżin tas-sistema immuni)
 - mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġħ tal-għadam jew fil-muskoli)
- **Mediċini oħra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tieġu Tenofovir disoproxil Zentiva ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-dem ta' tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd ta' ċelluli 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 tteħdu flimkien. It-tabib tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk jitrattax b'kombinazzjonijiet ta' tenofovir u didanosine.

- **Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek** jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek humiex qed jieħdu ledipasvir/sofosbuvir jew sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għall-kura 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 hafifa).

Tqala, treddiġ 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 tieħu din il-mediċina.

- **M'għandekx tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva matul it-tqala** hliet jekk tkun iddiskutejt dan speċifikament mat-tabib tiegħek. Għalkemm hemm dejta klinika limitata dwar l-użu ta' Tenofovir disoproxil Zentiva f'nisa tqal, dan normalment ma jintużax jekk mhux assolutament meħtieġ
- **Iprova tinqabax tqila** matul it-trattament Tenofovir disoproxil Zentiva. Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni sabiex tevita li toħroġ tqila.
- **Jekk toħroġ tqila**, jew qed tippjana biex toħroġ tqila, staqsi lit-tabib tiegħek dwar il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-terapija antiretrovirali tiegħek, għalik u għat-tarbija tiegħek.
- **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.
- **M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Tenofovir disoproxil Zentiva.** Dan għaliex is-sustanza attiva f'din il-mediċina tgħaddi għol-halib tas-sider uman
- Jekk inti mara li għandek l-HIV jew l-HBV, treddgħax, biex tevita li tgħaddi l-virus lit-tarbija mill-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva, **m'għandekx issuq karożzi jew jirkbu rota** jew tagħmel użu minn għodda jew thadden.

Tenofovir disoproxil Zentiva fih lactose monohydrate

Tenofovir disoproxil Zentiva fih lactose monohydrate.

Għid it-tabib tiegħek qabel ma tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva jekk ma tittollerax il-lactose jew jekk għandek intolleranza għal xi tipi oħra ta' zokkor.

3. Kif għandek tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek 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 hafifa).

- **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 immedjatement.

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

Jekk tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu 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-flixxun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva

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

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

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

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

Jekk tieqaf tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva

Tieqafx tieħu 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 qabel. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demem 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-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b' mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tal-kura mhuwiex irrakkomandat għax li dan jista' jwassal biex l-epatite tagħhom tmur għall-aġħar.

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieqaf tieħu Tenofovir disoproxil Zentiva għal kwalunkwe raġuni, partikulari jekk tkun qed iġġarrab xi effetti sekondarji jew jekk ikollok mard ieħor.

- Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, partikulari dawk is-sintomi li tassoċja ma' infezzjoni tal-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma terġa' tibda tiegħu l-pilloli Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tiegħek minnufih

Aċidozi lattika (aċidu lattiku eċċessiv fid-demmm) hi effett sekondarju rari (tista' teffettwa sa 1 f' kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu sinjali ta' aċidozi lattika:

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

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

Effetti sekondarji serji possibbli oħra

- L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent): **uġigh fiż-zaqq** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa.
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

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

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

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

L-iktar effetti sekondarji komuni

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

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-phosphate fid-demm.

Effetti sekondarji possibbli ohra

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

- uġiġh ta' ras,
- uġiġh fl-istonku,
- thossok għajjen,
- 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, uġiġh jew dgħjufija fil-muskoli

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun 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-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tenofovir disoproxil 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 flixxkun 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.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@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

Česká republika

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

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
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

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

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

Norge

Zentiva, k.s.
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: +40 021.304.7597
zentivaRO@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, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited

Tel: +44 (0) 845 372 7101

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-Agenzija Ewropea għall
Medicini <http://www.ema.europa.eu>.