

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Truvada 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300 mg ta' tenofovir disoproxil fumarate, jew 136 mg ta' tenofovir).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 76 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, blu, forma ta' kapsula, b'daq ta' 19 mm x 8.5 mm, b'"GILEAD" imnaqqxa fuq naħa waħda u "701" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament għal infezzjoni tal-HIV-1:

Truvada huwa indikat f'terapija antiretrovirali kombinata għal trattament ta' adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Truvada għandu jinbenda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

Pożoloġija

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

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

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

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

Jekk isehh rimettar fi żmien siegħa minn meta jkun ittiehed Truvada, għandha tittiehed pillola ohra. Jekk isehh rimettar iktar minn siegħa wara li jkun ittiehed Truvada m'għandhiex tittiehed it-tieni doża.

Popolazzjonijiet speċjali

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

Indeboliment renali: Emtricitabine u tenofovir huma eliminati permezz ta' tneħhija renali u l-esponiment għal emtricitabine u tenofovir tiżdied f'individwi b'disfunzjoni renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Adulti b'indeboliment tal-kliwi:

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

Tabella 1: Doži rakkomandati f'adulti b'indeboliment tal-kliwi

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

Pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi:

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

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

Popolazzjoni pedjatrika:

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Truvada fit-tfal taħt l-età ta' 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għoti orali. Huwa preferibbli li Truvada jittiehed mal-ikel.

Il-pillola miksija b'rita tista' tinhall f'madwar 100 mL ta' ilma, meraq tal-laring jew meraq ta' l-għeneb u għandha tittiehed immedjatement.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Trasmissjoni tal-HIV

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

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

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

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

Truvada mhux dejjem huwa effettiv fil-prevenzjoni tat-teħid tal-HIV-1. Iż-żmien sal-bidu tal-protezzjoni wara li jinbeda Truvada mhux magħruf.

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

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

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

Truvada waħdu mhux kors komplut għat-trattament tal-HIV-1 u mutazzjonijiet ta' reżistenza tal-HIV-1 feġġew f'individwi b'infezzjoni tal-HIV-1 mhux skoperta li kienu qed jieħdu Truvada waħdu.

Jekk ikun hemm preżenti sintomi kliniċi konsistenti ma' infezzjoni virali akuta u huma ssuspettati esponimenti riċenti (< 1 xahar) għall-HIV-1, l-użu ta' Truvada għandu jiġi ttardjat mill-inqas għal xahar u l-istat tal-HIV-1 ikkonfermat mill-ġdid qabel ma Truvada jinbeda għal profilassi ta' qabel l-esponiment.

L-importanza tal-aderenza:

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

Pazjenti b'infazzjoni tal-virus tal-epatite B jew Ċ

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Truvada għal profilassi ta' qabel l-esponiment f'pazjenti b'infazzjoni tal-HBV jew HCV għandhom ma ġewx determinati s'issa.

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

Tenofovir disoproxil huwa indikat għat-trattament tal-HBV u emtricitabine wera attività kontra l-HBV fi studji farmakodinamiċi iżda s-sigurtà u l-effikaċja ta' Truvada ma ġewx stabbiliti speċifikament f'pazjenti b'infazzjoni kronika tal-HBV.

It-twaqqif tat-terapija b'Truvada f'pazjenti infettati bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' aggravamenti akuti severi tal-epatite. Pazjenti infettati bl-HBV li jwaqqfu Truvada għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'segwitu kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju mill-inqas għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament. Jekk xieraq, it-tkomplija tat-terapija tal-epatite B tista' tkun rakkomandata. F'pazjenti b'marda tal-fwied avvanzata jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhux rakkomandat għaliex l-aggravament ta' wara t-trattament tal-epatite jista' jwassal għal dikumpensazzjoni tal-fwied.

Mard tal-fwied

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

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

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

Effetti fuq il-kliewi

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

Monitoraġġ tal-kliewi

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

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

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

Ara wkoll taħt *L-ghoti flimkien ta' prodotti mediċinali ohra* hawn taħt.

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

Jekk il-phosphate fis-serum huwa < 1.5 mg/dL (0.48 mmol/L) jew it-tneħħija tal-kreatinina tonqos għal < 50 mL/min fi kwalunkwe pazjent li jingħata Truvada, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, inkluż il-kejl tal-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demmm, il-potassium fid-demmm u l-glukożju fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Għandha titqies l-interruzzjoni tat-trattament bi Truvada f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina mnaqqsa għal < 50 mL/min jew tnaqqis fil-phosphate fis-serum għal < 1.0 mg/dL (0.32 mmol/L). L-interruzzjoni tat-trattament bi Truvada għandha titqies ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliewi meta ma tkun giet identifikata l-ebda kawża ohra.

Is-sikurezza tal-kliewi bi Truvada giet studjata biss sa livell limitat hafna f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'funzjoni tal-kliewi indebolita (tneħħija tal-kreatinina < 80 mL/min). Aġġustamenti fl-intervall tad-doża huma rakkomandati għal pazjenti infettati bl-HIV-1 bi tneħħija fil-kreatinina ta' 30-49 mL/min (ara sezzjoni 4.2). Dejta limitata ta' studju kliniku tissuggerixxi li l-intervall imdewwem fid-doża mhuwiex ottimali u jista' jirriżulta f'tossicità miżjuda u possibbilment rispons mhux adegwat. Barra dan, fi studju kliniku żgħir, sottogrupp ta' pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' bejn 50 u 60 mL/min li rċevew tenofovir disoproxil flimkien ma' emtricitabine kull 24 siegħa kellhom esponiment 2-4 darbiet oghla għal tenofovir u aggravament tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, valutazzjoni attenta tal-benefiċċji u r-riskji hija meħtieġa meta Truvada jintuża f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 60 mL/min, u l-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Barra dan, ir-rispons kliniku għat-trattament għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'pazjenti li qed jirċievu Truvada b'intervall imdewwem bejn id-doži. L-użu ta' Truvada mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) u f'pazjenti li jeħtieġu emodjalizi għaliex ma jistax jinkiseb it-tnaqqis fid-doża xieraq bil-pillola kombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

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

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

Effetti fuq l-għadam

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

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

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

Trattament tal-infezzjoni bl-HIV-1

Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgħa (GS-99-903) li qabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti li qatt ma ngħataw antiretrovirali qabel, tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinsla tad-dahar kien osservat fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinsla tad-dahar u bidliet fil-bijomarkaturi tal-għadam mil-linja bażi kienu ikbar b'mod

sinifikanti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil f'gimgha 144. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kien ikbar b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa gimgha 96. Madankollu, ma kien hemm l-ebda riskju miżjud ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament sinifikanti wara 144 gimgha f'dan l-istudju.

Fi studji oħra (prospettivi u trasversali), it-tnaqqis l-aktar evidenti fil-BMD kien fil-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li jinkludi impeditur tal-protease imsahha. B'mod globali, minhabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-sahha tal-għadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet ta' trattament alternattivi għandhom jitqiesu f'pazjenti bl-osteoporozzi li huma f'riskju għoli ta' ksur.

Profilassi ta' qabel l-esponiment

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

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

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

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

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

Effetti fuq il-kliewi

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

Monitoraġġ tal-kliewi

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

Ġestjoni tal-kliewi

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

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

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

Indeboliment tal-kliewi

L-użu ta' Truvada mhux rakkomandat f'individwi li għadhom m'għalqux it-18-il sena b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2). Truvada m'għandux jinbada f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment tal-kliewi waqt l-użu ta' Truvada.

Effetti tal-għadam

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

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

Il-parametri tal-piż u metabolici

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

Disfunzjoni mitokondrijali wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropaenja), u disturbi fil-metaboliżmu (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 partikolari 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 ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-ttrattament jinbada 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.

Infezzjonijiet opportunistiċi

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

Osteonekrozi

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

L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra

Truvada ma għandux jintuża jekk qed jintuża fl-istess hin jew reċentement intuża prodott mediċinali nefrotossiku (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu flimkien ma' agenti nefrotossici ma jistax jiġi evitat, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa.

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

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

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

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

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

L-għoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine

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

Terapija ta' nucleosides tripli

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u tal-iżvilupp ta' rezistenza fi stadju bikri f'pazjenti infettati bl-HIV-1 meta tenofovir disoproxil kien mogħti flimkien ma' lamivudine u abacavir kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' darba kuljum. Hemm similarità strutturali mill-qrib bejn lamivudine u emtricitabine u similaritajiet fil-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' dawn iż-żewġ agenti. Għalhekk, l-istess problema tista' tiġi osservata jekk Truvada jingħata ma' tiolet analogu tan-nucleosides.

Anzjani

Truvada ma' ġiex studjat f'individwi li jkollhom iktar minn 65 sena. Individwi li għandhom iżjed minn 65 sena huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta Truvada jingħata lil persuni anzjani.

Eċċipjenti

Truvada fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Minhabba li Truvada fiha emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li ġiet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' sseħh bi Truvada. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Il-farmakokinetiċi fl-istat fiss ta' emtricitabine u tenofovir ma' kienux affettwati meta emtricitabine u tenofovir disoproxil ngħataw flimkien meta mqabbla ma' kull prodott mediċinali meta ngħata wahdu.

Studji *in vitro* u kliniċi dwar interazzjonijiet farmakokinetiċi wrew li l-potenzjal għall-interazzjonijiet medjati minn CYP450 li jinvolvu emtricitabine u tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali oħrajn hija baxxa.

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

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

Didanosine: L-għoti ta' Truvada flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2).

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

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

Interazzjonijiet oħra

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

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn Truvada u l-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri tal-protease		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 għal ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 għal ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 għal ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 għal ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 għal ↑ 66)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
NRTIs		
Didanosine/Tenofovir disoproxil	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	L-ghoti ta' Truvada flimkien ma' didanosine mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika, li kultant kienu fatali.
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg ta' didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil ġie assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' insuffiċjenza viroloġika f'diversi kombinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Lamivudine/Tenofovir disoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% sa ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 sa ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 sa ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 sa ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudine u Truvada ma' għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4)

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 sa ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 2) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 sa ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 sa ↑ 22) C_{min}: NC</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz mhux meħtieġ.
ANTINFETTIVI		
Aġenti antivirali tal-virus tal-epatite B (HBV)		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir disoproxil	<p>Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 sa ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 sa ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 sa ↑ 6) C_{min}: NC</p>	Adefovir dipivoxil u Truvada ma għandhomx jingħataw fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.4).
Sustanzi antivirali tal-virus tal-epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 sa ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 sa ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 sa ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 sa ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 sa ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 sa ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 sa ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 sa ↑ 57)</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti 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 użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenziatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma ġietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 sa ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 sa ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 sa ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 sa ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 sa ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 sa ↑ 70)</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess ħin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 sa ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 sa ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 sa ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 sa ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 sa ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 sa ↑ 197)</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).
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% (↑ 31 sa ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 sa ↑ 110)</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 skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 sa ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 sa ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 sa ↑ 126)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 sa ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 sa ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 sa ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 sa ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 sa ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 sa ↑ 44)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 sa ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 sa ↑ 48)</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u 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 skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 sa ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 sa ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 sa ↓ 11) 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% (↑ 33 sa ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 sa ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 sa ↑ 59)</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>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>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 sa ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 sa ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 sa ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 sa ↑ 85)</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% (↑ 27 sa ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u 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 skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
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% (↓ 58 sa ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 sa ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 sa ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 sa ↑ 79)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhux rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 sa ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 sa ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 sa ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 sa ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 sa ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 sa ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 sa ↑ 143)</p>	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 sa ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 sa ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 sa ↑ 92)</p>	<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).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>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>	<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-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Truvada (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 sa ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 sa ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 sa ↑ 45) C _{min} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat.
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 sa ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 sa ↑ 1) C _{min} : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ribavirin mhu meħtieġ.
Aġenti antivirali għall-virus tal-herpes		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 sa ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 sa ↑ 1) C _{min} : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' famciclovir mhu meħtieġ.
Antimikobatterjali		
Rifampicin /Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 sa ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 sa ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 sa ↓ 9)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 sa ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 sa ↑ 24) C _{min} : NC Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 sa ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 sa ↑ 6)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl oestradiol mhu meħtieġ.

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

NC = mhux ikkalkulat (not calculated).

N/A = mhux applikabbli (*not applicable*).

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

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

Treddiġh

Intwera li emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk Truvada m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

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

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effett ta' Truvada fil-bniedem. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn emtricitabine jew tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Infezzjoni tal-HIV-1: L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti u li kienu kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' emtricitabine u/jew tenofovir disoproxil, kienu t-tqalligh (12%) u d-dijarea (7%) fi studju kliniku *open-label* u *randomised* fl-adulti (GS-01-934, ara sezzjoni 5.1). Il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil f'dan l-istudju kien konsistenti ma' l-esperjenza fil-passat tal-komponenti individwali mogħtija ma' sustanzi antiretrovirali oħra.

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

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

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

Tabella 3: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati mal-komponenti individwali ta' Truvada bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>		
Komuni:	newtropenja	
Mhux komuni:	anemija ²	
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>		
Komuni:	reazzjoni allergika	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>		
Komuni hafna:		ipofosfatimja ¹
Komuni:	iperġlicemija, ipertrigliceridimija	
Mhux komuni:		ipokalimja ¹
Rari:		aċidożi lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni:	nuqqas ta' rqad, ħolm anormali	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>		
Komuni hafna:	uġigh ta' ras	sturdament
Komuni:	sturdament	uġigh ta' ras

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>		
Komuni hafna:	dijarea, tqalligh	dijarea, rimettar, tqalligh
Komuni:	amylase gholi li jinkludi amylase pankreatika gholja, lipase fis-serum gholi, rimettar, ughigh addominali, dispepsja	ughigh addominali, nefha addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:		pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>		
Komuni:	aspartate aminotferase (AST) fis-serum gholja u/jew alanine aminotferase (ALT) fis-serum gholja, iperbilirubinimja	zieda fit-transaminases
Rari:		stejatozi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda:</i>		
Komuni hafna:		raxx
Komuni:	raxx vesikulobullozu, raxx bil-ponot, raxx makulari bl-imfafet, raxx, hakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-gilda (zieda fil-pigmentazzjoni) ²	
Mhux komuni:	angjoedema ³	
Rari:		angjoedema
<i>Disturbi muskolu-skeletriçi u tat-tessuti konnettivi:</i>		
Komuni hafna:	creatine kinase gholja	
Mhux komuni:		rabdomijolosi ¹ , dgħjufija fil-muskoli ¹
Rari:		osteomalaçja (li tidher bhala wghigh fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,3} , mijopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija:</i>		
Mhux komuni:		zieda fil-kreatinina, proteinurja, tubulopatija renali prossimali li jinkludi s-sindromu ta' Fanconi
Rari:		kollass tal-kliewi (akut u kroniku), nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ³ , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>		
Komuni hafna:		astenja
Komuni:	ughigh, astenja	

¹ Din ir-reazzjoni avversa tista' sseh bhala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoçjata b'mod kawzali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

² L-anemija kienet komuni u t-telf tal-kulur tal-gilda (zieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni hafna meta emtricitabine ngħata f' pazjenti pedjatriçi.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

Acidoži lattika: Ġew irrappurtati każijiet ta' acidoži lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreddisponu b'hal pazjenti b'mard mhux kumpensat tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw acidoži lattika huma f'riskju akbar li jkollhom acidoži lattika severa matul trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

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

Parametri metabolici: Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem 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' ssehh reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (b'hal-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Jekk iseħħ każ ta' doża eċċessiva, l-individwu għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieġ.

Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine u madwar 10% tad-doża ta' tenofovir tista titneħħa permezz ta' dijaliżi tad-demem. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijaliżi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

Attività antivirali *in vitro*

Attività antivirali sinergistika dehret bil-kumbinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir *in vitro*. Żidiet ma' l-effetti sinergistiċi deheru fi studji kombinati b'impedituri tal-protease, u b'impedituri tal-analogi tan-nukleosidi u mhux nukleosidi tar-*reverse transcriptase* ta' l-HIV.

Reżistenza

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

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

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

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

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

Dejta klinika

Trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1: Fi studju kliniku *open-label* u *randomised* (GS-01-934), pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel irċievew jew kors ta' darba kuljum ta' emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz (n = 255), jew kumbinazzjoni fissa ta'

lamivudine u zidovudine mogħti darbtejn kuljum, u efavirenz mogħti darba kuljum (n = 254). Il-pazjenti fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil ingħataw Truvada u efavirenz minn ġimgha 96 sa ġimgha 144. Fil-linja bażi, il-gruppi *randomised* kellhom medjan simili ta' l-RNA tal-HIV-1 tal-plażma (5.02 u 5.00 log₁₀ kopja/mL) u ta' l- għadd tas-CD4 (233 u 241 ċelluli/mm³). Ir-riżultat aħħari ta' l-effikaċja primarja għal dan l-istudju kien li ġew ottenuti u miżmuma konċentrazzjonijiet ikkonfermati tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 kopja/mL fuq perjodu ta' 48 ġimgha. L-analiżi ta' l-effikaċja sekondarja fuq perjodu ta' 144 ġimgha kienet tinkludi l-proporzjon ta' pazjenti b'konċentrazzjonijiet tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 jew < 50 kopja/mL, u l-bidla mil-linja bażi fl-għadd taċ-ċelluli tas-CD4.

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

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

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

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

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

a: Test ta' Van Elteren

Fi studju kliniku *randomised* (M02-418), 190 pazjent adult li qatt ma' kienu ħadu terapija antiretrovirali, kienu ttrattati darba kuljum b'emtricitabine u tenofovir disoproxil flimkien ma' lopinavir/ritonavir mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fil-ġimgha 48, 70% u 64% tal-pazjenti wrew RNA ta' l-HIV-1 < 50 kopja/mL bil-korsijiet fejn ingħataw lopinavir/ritonavir darba u darbtejn kuljum rispettivament. It-tibdil medju fl-għadd taċ-ċelluli CD4 mil-linja bażi kien ta' +185 ċelluli/mm³ u +196 ċelluli/mm³, rispettivament.

Esperjenza klinika limitata f' pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV tissuggerixxi li t-trattament b'emtricitabine jew tenofovir disoproxil f' terapija kombinata antiretrovirali biex tikkontrolla l-infezzjoni bl-HIV tirriżulta fi tnaqqis fin-DNA ta' l-HBV (tnaqqis ta' 3 log₁₀ jew tnaqqis ta' 4 sa 5 log₁₀, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

URAI = att sesswali anali riċettiv u mhux protett

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

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

	Plaċebo	Truvada	P-value^{a, b}
Analizi mITT			
Serokonverżjonijiet / N	83 / 1217	48 / 1224	0.002
Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI Fi Żmien 12-il Ġimgħa Qabel l-Iskrinjar, Analizi mITT			
Serokonverżjonijiet / N	72 / 753	34 / 732	0.0349
Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI) ^b	52% (28%, 68%)		

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

^b Tnaqqis fir-riskju relattiv ikkalkulat għal mITT fuq il-baži ta' serokonverżjoni inċidentali, jiġifieri, li sehhet wara l-linja baži permezz tal-ewwel zjara ta' wara t-trattament (madwar xahar wara li nġhatat l-aħħar medicina tal-istudju).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Ma sarux studji kliniċi bi Truvada fil-popolazzjoni pedjatrika b'infezzjoni bl-HIV-1.

L-effikaċġa u s-sigurtà klinika ta' Truvada ġew stabbiliti minn studji li saru b'emtricitabine u tenofovir disoproxil meta ngħataw bħala sustanzi wahedhom.

Studji b'emtricitabine

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

Studji b'tenofovir disoproxil

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

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

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

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

Fl-istudju GS-US-104-0352, 8 minn kull 89 pazjent pedjatriku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil waqqfu l-medicina tal-istudju minhabba avvenimenti avversi renali. Hames individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliwi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponent medjan ta' 331 gimgha għal tenofovir disoproxil).

Profilassi ta' qabel l-esponent fil-popolazzjoni pedjatrika

L-effikacija u s-sigurtà ta' Truvada għall-profilassi ta' qabel l-esponent f'adolesxenti li jzommu ma' skeda ta' doża ta' kuljum huma mistennija li jkunu simili għal dawk fl-adulti bl-istess livell ta' aderenza. L-effetti potenzjali fuq il-kliwi u l-għadam b'użu fit-tul ta' Truvada għall-profilassi ta' qabel l-esponent fl-adolesxenti mhumiex ċerti (ara sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijockwivalenza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' Truvada flimkien ma' kapsula iebsa ta' 200 mg emtricitabine u pillola waħda miksija b'rita ta' 245 mg tenofovir disoproxil kienet stabbilita wara li nġhatat doża waħda lill-individwi f'saħħithom fl-istat sajjem. Wara l-għoti mill-ħalq ta' Truvada lill-individwi f'saħħithom, emtricitabine u tenofovir disoproxil jiġu assorbiti malajr u tenofovir disoproxil jinbidel għal tenofovir. Konċentrazzjonijiet massimi ta' emtricitabine u tenofovir jidhru fis-serum fi żmien 0.5 sa 3.0 sigħat minn mindu tkun inġhatat id-doża fl-istat sajjem. L-għoti ta' Truvada mal-ikel irriżulta f'ittardjar ta' madwar tliet kwarti ta' siegħa biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir u židiet fl-AUC u C_{max} ta' tenofovir ta' madwar 35% u 15%, rispettivament, meta mġhotija ma' ikla li fiha ammont għoli ta' xaħam jew ikla ħafifa, meta mqabbla ma' l-għoti fl-istat sajjem. Sabiex ikun hemm l-aħjar assorbiment ta' tenofovir, hu rakkomandat li Truvada tittiehed preferibbilment mal-ikel.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliwi bl-irkupru komplet tad-doża fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine giet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboli. It-tneħħija sistemika ta' emtricitabine kienet medja ta' 307 mL/min. Wara l-għoti mill-ħalq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat.

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

Anzjani

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

Sess

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

Etniċità

L-ebda differenza farmakokinetika klinikament importanti minħabba l-etniċità ma ġiet identifikata għal emtricitabine. Il-farmakokinetiċi ta' tenofovir (mogħti bħala tenofovir disoproxil) ma ġewx studjati speċifikament fi gruppi etniċi differenti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Indeboliment renali

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

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

Iż-żieda fl-intervall tad-dożaġġ ta' Truvada f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali moderata huma mistennija li tirriżulta f'livelli oġhla tal-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma u livelli aktar baxxi ta' C_{min} meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. F'individwi b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) li jehtieġu d-dijaliżi tad-demem, bejn dijaliżi u oħra, l-esponimenti tal-medicina tad-dijaliżi, żdiedu sostanzjalment fi żmien 72 siegħa għal 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ta' emtricitabine, u matul 48 siegħa għal 42,857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ta' tenofovir.

Sar studju kliniku żgħir biex jevalwa s-sigurtà, l-attività antivirali u l-farmakokinetika ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' emtricitabine f'pazjenti infettati bl-HIV li kellhom indeboliment renali. Sotto-grupp ta' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi bejn 50 u 60 mL/min, li rċivew dożaġġ ta' darba kuljum, kellhom esponiment oġhla ta' 2-4 darbiet aktar għal tenofovir u l-funzjoni renali marret għall-aġħar.

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

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetiċi ta' Truvada ma ġewx studjati f'individwi b'indeboliment epatiku.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium

Lactose monohydrate

Magnesium stearate (E572)

Microcrystalline cellulose (E460)

Pregelatinised starch (gluten free)

Kisja b'rita:

Glycerol triacetate (E1518)

Hypromellose (E464)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Lactose monohydrate

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

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

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b' għatu li ma jinfethax mit-tfal tal-polypropylene li fih 30 pillola miksija b'rita u ġel dessikant tas-silika.

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 60 (2 fliexken ta' 30) u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/04/305/001
EU/1/04/305/002
EU/1/04/305/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Frar 2005
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Jannar 2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq irid jinforma lill-Kummissjoni Ewropea dwar il-pjanijiet tal-kummerċ tal-prodott mediċinali awtorizzati b'din id-deċiżjoni.

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Truvada f'pazienti adolexxenti għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 jew f'adulti u adolexxenti għal PrEP jingħataw pakkett edukattiv għat-tobba li fih is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u opuskuolu edukattiv xieraq, kif mogħti fid-dettall hawn taht:

- Opuskuolu edukattiv dwar il-kliewi u l-HIV fit-tfal
- Opuskuolu edukattiv dwar PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti bit-titolu 'Tagħrif Importanti dwar is-Sigurtà għal Dawk li Jagħtu r-Riċetti Dwar Truvada għal Indikazzjoni ta' Profilassi ta' Qabel l-Esponiment (PrEP)'

- Lista ta' Kontroll għall-PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti
- Opuskolu edukattiv dwar PrEP għall-individwu f'riskju bit-titolu 'Tagħrif Importanti Dwar Truvada għat-Tnaqqis tar-Riskju li tiehu Infezzjoni tal-Virus ta' l-immunodeficijenza Uman (HIV)'
- Skeda ta' tfakkir għal PrEP

Opuskolu edukattiv dwar il-kliewi u l-HIV fit-tfal:

L-opuskolu edukattiv dwar il-kliewi u l-HIV fit-tfal għandu jkun fih il-messaġġi prinċipali li ġejjin:

- Li approċċ multidixxiplinarju hu rakkomandat għall-ġestjoni ta' pazjenti pedjatriċi
- Li hemm riskju miżjud ta' mard tal-kliewi f'pazjenti infettati bl-HIV assoċjat ma' prodotti li fihom tenofovir disoproxil fumarate bħal Truvada
- Li Truvada mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi
- Li Truvada m'għandux jintuża jekk qed jingħataw fl-istess hin jew riċentement intużaw prodotti mediċinali nefrotossici. Jekk Truvada jintuża ma' prodotti mediċinali nefrotossici, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib skont l-iskeda rakkomandata
- Li pazjenti pedjatriċi għandu jkollhom il-funzjoni renali fil-linja bażi tagħhom evalwata qabel ma tinbeda t-terapija bi Truvada
- L-importanza tal-monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi matul it-terapija bi Truvada
- L-iskeda rakkomandata għall-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi b'konsiderazzjoni tal-preżenza jew in-nuqqas ta' fatturi addizzjonali ta' riskju għal indeboliment tal-kliewi
- Jekk il-fosfat fis-serum jiġi kkonfermat li hu < 3.0 mg/dL (0.96 mmol/L) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jirċievi tenofovir disoproxil fumarate, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa. Jekk anormalitajiet tal-kliewi jiġu osservati jew issuspettati, allura għandu jkun hemm konsultazzjoni ma' nefrologista sabiex jiġi kkunsidrat il-waqfien tat-treatment bi Truvada
- Li Truvada jista' jikkaguna tnaqqis fil-BMD u l-effetti ta' Truvada marbuta ma' bidliet assoċjati ma' BMD fuq is-saħħa tal-għadam għal terminu ta' żmien twil, u riskju ta' ksur fil-futur mhumiex ċerti f'pazjenti pedjatriċi
- Li jekk anormalitajiet tal-għadam huma osservati jew issuspettati, allura għandha ssir konsultazzjoni ma' endokrinologista u/jew nefrologista

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

IL-KITBA TA' FUQ IL-KAXXA U T-TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Truvada 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300 mg ta' tenofovir disoproxil fumarate, jew 136 mg ta' tenofovir).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate, ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita.
60 (2 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.
90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

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

EU/1/04/305/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/04/305/003 60 (2 x 30) pillola miksija b'rita
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Truvada [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 {numru}
SN {numru}
NN {numru}
[Pakkett ta' barra biss]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Truvada 200 mg/245 mg pilloli miksjija b'rita emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Truvada u għalxiex jintuza

Truvada fiha żewġ sustanzi attivi, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Dawn iż-żewġ sustanzi attivi huma medicini *antiretrovirali* li jintużaw biex jittrattaw l-infezzjoni ta' l-HIV. Emtricitabine hu *impeditur tan-nucleoside reverse transcriptase* u tenofovir hu *impeditur tan-nucleotide reverse transcriptase*. Madankollu, it-tnejn huma ġeneralment magħrufin bħala NRTIs u jaħdmu billi jinterferixxu mal-ħidma normali ta' enzima (*reverse transcriptase*) li hi essenzjali biex il-virus jirriproduci.

- **Truvada jintuza għat-trattament tal-infezzjoni tal-Virus tal-Immunodeficienza Umana 1 (HIV-1), f'adulti**
- **Jintuza wkoll għal trattament ta' HIV f'adolesxenti minn età ta' 12-il sena sa dawh li għadhom m'għalqux it-18-il sena li jiznu tal-inqas 35 kg, u li digà jkunu ngħataw trattament b'medicini oħra għall-HIV li m'għadhomx aktar effettivi jew li kkaġunaw effetti sekondarji.**
 - Truvada għandu jintuza dejjem flimkien ma' medicini oħra għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV.
 - Truvada jista' jingħata minflok emtricitabine u tenofovir disoproxil użati separatament fl-istess dożi.

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Truvada

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

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

Qabel tiehu Truvada biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

Truvada jista' jgħin biss inaqas ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV **qabel** tiġi infettat.

- **Trid tkun negattiv għall-HIV qabel tibda tiehu Truvada biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV.** Trid tiġi ttestjat biex tkun ċert li ma għandekx diġà l-infezzjoni tal-HIV. Tihux Truvada biex tnaqqas ir-riskju tiegħek sakemm ma jkunx ikkonfermat li inti negattiv għall-HIV. Persuni li għandhom l-HIV iridu jieħdu Truvada flimkien ma' medicini oħra.
- **Hafna testijiet tal-HIV jistgħu ma jiskoprux infezzjoni riċenti.** Jekk ikollok marda simili għall-influenza, dan jista' jfisser li inti riċentement ġejt infettat bl-HIV. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni tal-HIV:
 - għeja
 - deni
 - uġiġh fil-ġogi jew fil-muskoli
 - uġiġh ta' ras
 - rimettar jew dijarea
 - raxx
 - tegħreq billejl
 - għenieqed limfatiċi mkabbra fl-għonq jew taħt iż-żaqq
- **Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok marda li tixbah l-influenza** – jew fix-xahar qabel tibda tiehu Truvada, jew fi kwalunkwe hin waqt li qed tiehu Truvada.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Waqt li qed tiehu Truvada biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

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

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

Waqt li qed tiehu Truvada biex tittratta HIV jew biex tnaqqas ir-riskju li tiehu HIV:

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

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

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

Ghid lit-tabib tiegħek jekk huwa magħruf li tbat i minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti qabel kellek passat mediku ta' mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti infettati bl-HIV li għandhom ukoll mard fil-fwied (li jinkludu epatite kronika B jew C), li huma ttrattati bl-antiretrovirali, għandhom riskju oghla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek l-epatite B jew C, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.
- **Kun af l-istat tal-infezzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV) tiegħek** qabel tibda tiehu Truvada. Jekk għandek HBV, hemm riskju serju ta' problemi tal-fwied meta tieqaf tiehu Truvada, kemm jekk għandek l-HIV jew le. Huwa importanti li ma tieqafx tiehu Truvada mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek: ara sezzjoni 3, *Tieqafx tiehu Truvada*.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Truvada ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti intolleranti għall-lactose** (ara Truvada fih lactose aktar 'il quddiem f'din is-sezzjoni).

Tfal u adolexxenti

Truvada mhuwiex għall-użu fi tfal taħt it-12-il sena.

Mediċini oħra u Truvada

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

Jekk tiehu Truvada ma' mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek: b'mod speċjali hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, li jinkludu

- aminoglycosides (għal infezzjoni batterjali)
- amphotericin B (għal infezzjoni fungali)

- foscarnet (għal infezzjoni virali)
- ganciclovir (għal infezzjoni virali)
- pentamidine (għall-infezzjonijiet)
- vancomycin (għal infezzjoni batterjali)
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer)
- cidofovir (għal infezzjoni virali)
- mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil-muskoli)

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

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

Jekk tiegħu Truvada ma' mediċini oħra li fihom didanosine (għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV): Li tiegħu Truvada ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demem tiegħek u jista' jnaqqas l-għadd taċ-ċelluli CD4 tiegħek. F'każijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demem), li xi kultant tikkawża l-mewt, kienu rrapportati meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine, ittiegħdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra attentament jekk jagħtikx trattament ta' tenofovir u didanosine.

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

Truvada ma' ikel u xorb

- Kull meta possibbli Truvada għandu jittiehed mal-ikel.

Tqala u treddiġh

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

Jekk haċt Truvada waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom haċet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Truvada tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiegħu Truvada, **m'għandekx** issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Truvada fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Truvada fih sodium

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

3. Kif ghandek tiehu Truvada

- **Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek.** Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doza rakkomandata ta' Truvada biex tittratta l-HIV hija:

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

Id-doza rakkomandata ta' Truvada sabiex jitnaqqas ir-riskju li wiehed jiehu HIV hija:

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

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

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

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

Jekk tiehu Truvada aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu iktar mid-doza rakkomandata ta' Truvada, ikkuntattja lit-tabib tieghek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddekrivi dak li tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu doza

Huwa importanti li ma tinsix tiehu ebda doza ta' Truvada.

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

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

Tiqafx tiehu Truvada

- **Jekk tiehu Truvada għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV**, li tieqaf tiehu l-pilloli jista' jnaqqas l-effettività tat-terapija kontra l-HIV rakkomandata mit-tabib tiegħek.
- **Jekk qed tiehu Truvada biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV**, tiqafx tiehu Truvada jew tinsa tiehu xi doża. Jekk tieqaf tuża Truvada, jew tinsa tiehu xi doži, dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li tiehu infezzjoni tal-HIV.
 - **Tieqafx tiehu Truvada mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.**
- **Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B**, hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tiegħek bi Truvada mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demmm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
 - **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja ma' l-epatite B.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji possibbli:

- **Aċidoži lattika** (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demmm) hu effett sekondarju rari iżda potenzjalment ta'theddida għall-ħajja. L-aċidoži lattika sseħħ aktar frekwentement fin-nisa, b'mod partikulari jekk għandhom piż żejjed, u f'persuni b'mard tal-fwied. Dawn li ġejjin jistgħu jkunu sinjali ta' aċidoži lattika:
 - nifs qawwi u mgħaġġel
 - ngħas
 - thossok imdardar (nawseja), tibda tirremetti (rimettar)
 - wġiġh fl-istonku
 - **Jekk taħseb li għandek l-aċidoži lattika, fittex għajjnuna medika minnufih.**
- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'ċertu pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avanzata (AIDS) u storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'persuni b'sistema immunitarja dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti jistgħu jseħħu immedjatament wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jippermetti l-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti mingħajr ebda sintomu ovvjju.
- **Disturbi awtoimmuni**, meta s-sistema immunitarja tattakka t-tessuti b'saħħithom tal-ġisem, dawn jistgħu jseħħu anke wara li tibda tiehu medicini biex tittratta infezzjoni tal-HIV. Disturbi

awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu ta' trattament. Oqgħod attent għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal:

- dgħufija fil-muskoli
- dgħufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u li timxi l-fuq lejn it-tronk tal-ġisem
- palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva

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

Effetti sekondarji possibbli:

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji rari

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

- Aċidożi lattika (ara *Effetti sekondarji serji possibbli*)
- fwied xaħmi
- sfurija fil-ġilda jew l-għajnejn, ħakk, jew uġiġħ ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni tal-

fwied

- infjammazzjoni tal-kliewi, tgħaddi hafna awrina u thossok bil-ghatx, falliment tal-kliewi, hsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- trattib tal-ghadam (b'ugħigh fl-ghadam li kultant jirriżulta fi ksur)
- ugħigh fid-dahar ikkawżat minn problemi fil-kliewi

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

→ **Jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq jew kwalunkwe mill-effetti sedkondarji jaggravaw, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.**

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

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

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

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

Effetti ohra fit-tfal

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

→ **Jekk tinduna b'xi sintomi bħal dawn għid lit-tabib tiegħek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Truvada

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

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

Żomm fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Truvada

- **Is-sustanzi attivi huma** *emtricitabine* u *tenofovir disoproxil*. Kull pillola miksija b'rita ta' Truvada fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300 mg ta' tenofovir disoproxil fumarate jew 136 mg ta' tenofovir).
- **Is-sustanzi l-oħra huma** croscarmellose sodium, glycerol triacetate (E1518), hypromellose (E464), indigo carmine aluminium lake (E132), lactose monohydrate, magnesium stearate (E572), microcrystalline cellulose (E460), pregelatinised starch (gluten free) u titanium dioxide (E171).

Kif jidher Truvada u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita ta' Truvada huma blu, f'forma ta' kapsula, b' "GILEAD" imnaqqa fuq naħa waħda u n-numru "701" fuq in-naħa l-oħra. Truvada tiġi fi fliexken ta' 30 pillola. Kull fliexkun fih dessikant tas-silika ġel li jrid jinżamm ġol-fliexkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek. Id-dessikant tas-silika ġel jinsab f'qartas jew kontenitur separat u m'għandux jinbela'.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun ta' barra li fihom fliexkun wieħed ta' 30 pillola miksija b'rita u kartun ta' barra li fihom 60 (2 fliexken ta' 30) u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
L-Irlanda

Manifattur:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
L-Irlanda

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

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Tel: + 48 22 262 8702

България

Gilead Sciences Ireland UC

Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.

Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC

Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

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

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

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR għal emtricitabine/tenofovir disoproxil, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Wara li ġie rieżaminat ir-rieżami kumulattiv tas-sigurtà dwar l-osteopenija/l-osteoporozzi, il-PRAC jikkunsidra li s-sezzjoni 4.4 u s-sezzjoni 5.1 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil jeħtieġ li jinbidlu biex titjeb l-informazzjoni dwar l-effetti fuq l-għadam. L-Anness II u l-Fuljett ta' tagħrif huma aġġornati skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal emtricitabine/tenofovir disoproxil is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.