

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate, ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.

200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate, ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola griża, miksija b'rita, b'forma rettangolari, bi truf iċċanfrati, konvessa miż-żewġ naħat (madwar 15 mm × 7 mm), imnaqqxa b'“ET 1” fuq naħa waħda tal-pillola u V fuq in-naħa l-oħra.

200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, blu b'forma rettangolari, bi truf iċċanfrati, konvessa miż-żewġ naħat (madwar 15 mm × 7 mm) imnaqqxa b'“ET 2” fuq naħa waħda tal-pillola u V fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis huwa indikat flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħrajn għall-trattament ta' adulti u adolexxenti (minn età ta' 12-il sena u aktar b'piż tal-gisem ta' mill-inqas 35 kg) infettati bil-virus ta' tip 1 tal-immunodefiċjenza umana (HIV-1) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni bl-HIV.

Pożoloġija

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis għandu jingħata kif muri f'Tabella 1.

Tabella 1: Doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont it-tielet mediċina fil-kors ta' kura kontra l-HIV

Doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris	It-tielet mediċina fil-kors ta' kura kontra l-HIV (ara sezzjoni 4.5)
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg darba kuljum	Atazanavir ma' ritonavir jew cobicistat Darunavir ma' ritonavir jew cobicistat ¹ Lopinavir ma' ritonavir
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/25 mg darba kuljum	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapine, rilpivirine, raltegravir

¹ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200/10 mg flimkien ma' darunavir 800 mg u cobicistat 150 mg, mogħtija bhala pillola kombinata ta' doża fissa, ġie studjat f'individwi li qatt ma nġataw trattament fil-passat, ara sezzjoni 5.1.

Doži maqbuża

Jekk il-pazjent jinsa jieħu doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris fi żmien 18-il siegħa mill-ħin li fih tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris b'iktar minn 18-il siegħa, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ħa Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris għandha tittiehed pillola oħra.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mhu meħtieġ f'adulti u adolexxenti (li jkollhom 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) bi tneħħija tal-kreatinina (CrCl) stmata ta' ≥ 30 mL/min. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'CrCl stmata li tonqos taħt 30 mL/min waqt it-trattament (ara sezzjoni 5.2).

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris f'adulti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 -il mL/min) fuq emodijalisi kronika; madankollu, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ġeneralment għandu jiġi evitat iżda jista' jintuża f'dawn il-pazjenti jekk il-benefiċċji potenzjali huma kkunsidrati akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Fil-granet tal-emodijalisi, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris għandu jingħata wara li jitlesta t-trattament bl-emodijalisi.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris għandu jiġi evitat f'pazjenti b'CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min, jew < 15 -il mL/min li mhumiex fuq emodijalisi kronika, peress li s-sigurtà ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ma ġietx stabbilita f'dawn il-popolazzjonijiet.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fit-tfal ta' età inqas minn 12-il sena, jew li jiżnu < 35 kg, għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris għandu jittiehed darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li l-pillola miksija b'rita ma tintmagħadx u ma titfarrakx.

Għall-pazjenti li ma jistgħux jibilgħu l-pillola shiha, il-pillola tista' tinqasam min-nofs u ż-żewġ nofsijiet jittiehdu wiehed wara l-iehor, biex jiġi żgurat li d-doża shiha tittiehed immedjatament.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bil-virus ta' l-epatite B jew Ċ

Pazjenti b'epatite kronika B jew Ċ u li huma ttrattati b'terapija antiretrovirali huma f'riskju akbar għal reazzjonijiet avversi epatiċi severi u potenzjalment fatali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris f'pazjenti ko-infettati bl-HIV-1 u bil-virus tal-epatite Ċ (HCV) ma ġewx stabbiliti.

Tenofovir alafenamide huwa attiv kontra l-virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*). It-twaqqif tat-trattament bi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris f'pazjenti ko-infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV jista' jkun assoċjat ma' epatite severa u akuta li tmur għall-aġar. Pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV li jwaqqfu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'eżaminazzjonijiet kemm kliniċi u kemm tal-laboratorju almenu għal diversi xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Mard tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sottostanti sinifikanti ma ġewx stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti li diġà jbatu minn disfunzjoni tal-fwied li tinkludi epatite attiva kronika, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anomalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata (CART) u jehtieġ li jiġu monitorjati skont il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur għall-aġar f'pazjenti b'hal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

Parametri tal-piż u metaboliċi

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

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-

mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

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

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li sehhew fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jshehhu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Pazjenti b'mutazzjonijiet li jkun fihom HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris għandu jiġi evitat f'pazjenti li fil-passat kienu ġew ikkurati b'antiretrovirali, b'HIV-1 li jkun fiha l-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 5.1).

Terapija nukleoside tripla

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment viroloġiku u ta' feġġa ta' rezistenza li sehhew it-tnejn li huma fi stadju bikri, meta tenofovir disoproxil kien ikkombinat ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' għoti ta' darba kuljum. Għalhekk, l-istess problemi jistgħu jiġi osservati jekk Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jingħata mat-tielet analogu tan-nukleosidi.

Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jiehdu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jew 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 b'esperjenza fit-trattament ta' pazjenti b'mard konness mal-HIV.

Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn hafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oghla 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 jiehdu parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

Nefrotossicità

Każijiet ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' indeboliment tal-kliwi, inklużi insuffiċjenza akuta tal-kliwi u tubulopatija prossimali tal-kliwi ġew irrappurtati bi prodotti li fihom tenofovir alafenamide. Riskju potenzjali ta' nefrotossicità li jirriżulta minn esponiment kroniku għal livelli baxxi ta' tenofovir minhabba d-dożaġġ b'tenofovir alafenamide ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 5.3).

Huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel, jew meta tinbeda t-terapija b'Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u li tkun immonitorjata wkoll waqt it-terapija fil-pazjenti kollha kif klinikament xieraq. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris f'pazjenti li jiżviluppaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-funzjoni tal-kliwi jew evidenza ta' tubulopatija renali prossimali.

Pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ġeneralment għandu jiġi evitat, iżda jista' jintuża f'adulti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu akbar mir-riskji potenzjali (ara sezzjoni 4.2). Fi studju ta' emtricitabine + tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir + cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) f'adulti infettati b'HIV-1 b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15-il mL/min) fuq emodijalisi kronika, l-effikaċja nżammet sa ġimgħa 48 iżda l-esponiment għal emtricitabine kien ogħla b'mod sinifikanti milli f'pazjenti b'funzjoni tal-kliwi normali. Għalkemm ma ġew identifikati l-ebda problemi godda ta' sigurtà, l-implikazzjonijiet ta' esponiment għal emtricitabine miżjud jibqgħu inċerti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

L-għoti flimkien ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mhuwiex rakkomandat ma' ċerti antikonvulsanti (eż., carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin), antimikobatterjali (eż., rifampicin, rifabutin, rifapentine), St. John's wort u inibituri tal-protease (PIs) tal-HIV li ma jkunux atazanavir, lopinavir u darunavir (ara sezzjoni 4.5).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkun fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

Eċċipjenti

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkun fihom tenofovir alafenamide, tenofovir disoproxil, emtricitabine, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

Emtricitabine

Studji *in vitro* u studji kliniċi farmakokinetiċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine ma' prodotti mediċinali oħrajn hu baxx. L-għoti flimkien ta' emtricitabine ma' prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz ta' tnixxija tubulari attiva, jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine, u/jew tal-prodott mediċinali mogħti flimkien. Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' emtricitabine.

Tenofovir alafenamide

Tenofovir alafenamide jiġi ttrasportat minn P-glikoproteina (P-gp) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Prodotti mediċinali li jaffettwaw b'mod qawwi l-attività ta' P-gp u ta' BCRP jistgħu jwasslu għal tiddil fl-assorbiment ta' tenofovir alafenamide. Il-prodotti mediċinali li jinduċu l-attività ta' P-gp (eż., rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital) huma mistennija li jnaqqsu l-assorbiment ta' tenofovir alafenamide, li jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li tista' twassal għat-telf tal-effett terapewtiku ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide u l-iżvilupp ta' reżistenza. L-għoti flimkien ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide ma' prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu l-attività ta' P-gp u ta' BCRP (eż., cobicistat, ritonavir, ciclosporin) huwa mistenni li jżid l-assorbiment u l-konċentrazzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-plażma. Abbażi ta' tagħrif minn studju *in vitro*, l-għoti fl-istess waqt ta' tenofovir alafenamide u impedituri ta' xanthine oxidase (eż. febuxostat) mhux mistenni li jżid l-esponiment sistemiku għal tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamide mhuwiex impeditur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6 *in vitro*. Mhuwiex impeditur jew induttur ta' CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamide hu substrat ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Id-distribuzzjoni ta' tenofovir alafenamide fil-ġisem tista' tiġi affettwata mill-attività ta' OATP1B1 u OATP1B3.

Interazzjonijiet oħra

Tenofovir alafenamide mhuwix impeditur ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 uman *in vitro*. Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide huwiex impeditur ta' enzimi oħrajn ta' UGT. Emtricitabine ma inibixxiex ir-reazzjoni tal-glukuronidazzjoni ta' substrat mhux speċifiku ta' UGT *in vitro*.

Interazzjonijiet bejn il-komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide u prodotti mediċinali li potenzjalment jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 2 (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”). L-interazzjonijiet deskritti huma bbażati fuq studji li saru bi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide jew bil-komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide bħala mediċini individwali u/jew flimkien, jew huma interazzjonijiet potenzjali bejn mediċina u oħra li jistgħu jsejtnu ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi ¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis
MEDIĊINI KONTRA L-INFEZZJONIJIET		
Antifungali		
Ketoconazole Itraconazole	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wieħed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis. L-għoti flimkien ta' ketoconazole jew itraconazole, li huma inibituri qawwija ta' P-gp, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis hi ta' 200/10 mg darba kuljum.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}²	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Fluconazole Isavuconazole	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. L-ghoti ta' fluconazole jew isavuconazole jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Agħti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
Antimikobatterjali		
Rifabutin Rifampicin Rifapentine	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. L-ghoti flimkien ta' rifampicin, rifabutin, u rifapentine, li kollha huma indutturi ta' P-gp, jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-ghoti flimkien ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u rifabutin rifampicin, jew rifapentine mhuwiex rakkomandat.
Prodotti mediċinali kontra l-virus tal-epatite Ċ		
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ³	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{max} : ↑ 65% C _{min} : ↑ 93% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 29% Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ledipasvir jew sofosbuvir mhu meħtieġ. Agħti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}²	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Ledipasvir (90 mg darba kuljum)/ sofosbuvir (400 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) ⁴	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit GS-331007 ta' sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 32% C_{max}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ledipasvir jew sofosbuvir mhu meħtieġ. Aġhti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).
Sofosbuvir (400 mg darba kuljum)/ velpatasvir (100 mg darba kuljum), emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ³	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir mhu meħtieġ. Aġhti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi ¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Sofosbuvir/velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg darba kuljum) ⁷ / emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ³	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg darba kuljum) ⁷ / emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) ⁴	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolit ta' sofosbuvir GS-331007: AUC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sofosbuvir, velpatasvir jew voxilaprevir mhu meħtieġ. Agħti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess hin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi ¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
ANTIRETROVIRALI		
Inibituri tal-protease tal-HIV		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum) ⁵	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Darunavir/ritonavir (800/100 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 105% C_{max}: ↑ 142% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 119% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/10 mg darba kuljum.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}²	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Tipranavir/ritonavir	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide . Tipranavir/ritonavir jirriżulta f'induzzjoni ta' P-gp. L-esponiment ta' tenofovir alafenamide hu mistennija li jonqos meta tipranavir/ritonavir jintużaw flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide .	L-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mhuwiex rakkomandat.
Inibituri oħrajn tal-protease	L-effett mhuwiex magħruf.	M'hemm l-ebda dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-ghoti flimkien ma' inibituri oħrajn tal-protease
Antiretrovirali HIV oħrajn		
Dolutegravir (50 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Rilpivirine (25 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Efavirenz (600 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (40 mg darba kuljum) ⁴	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
Maraviroc Nevirapine Raltegravir	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide. L-esponiment ta' tenofovir alafenamide mhuwiex mistenni li jiġi affettwat minn maraviroc, nevirapine jew raltegravir, u lanqas mhu mistenni li jaffettwa l-passaġġi metabolici u tat-tneħħija rilevanti għal maraviroc, nevirapine jew raltegravir.	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/25 mg darba kuljum.
MEDIĊINI KONTRA L-KONVULŻJONIJIET		
Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	L-interazzjoni ma giet studjata ma' l-ebda wiehed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide. L-ghoti flimkien ta' oxcarbazepine, phenobarbital, jew phenytoin, li kollha huma indutturi ta' P-gp, jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' rezistenza	L-ghoti flimkien ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u oxcarbazepine, phenobarbital jew phenytoin mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min}²	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
Carbamazepine (ittitrat minn 100 mg għal 300 mg darbtejn kuljum), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200 mg/25 mg darba kuljum) ^{5,6}	Tenofovir alafenamide: AUC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% L-ghoti flimkien ta' carbamazepine, induttur ta' P-gp, inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-ghoti flimkien ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u carbamazepine mhuwiex rakkomandat.
ANTIDEPRESSANTI		
Sertraline (50 mg darba kuljum), tenofovir alafenamide (10 mg darba kuljum) ³	Tenofovir alafenamide: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Sertraline: AUC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	L-ebda aġġustament fid-doża ta' sertraline mhu meħtieġ. Aġhti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).
PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma għet studjata ma' l-ebda wieħed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. L-ghoti flimkien ta' St. John's wort, induttur ta' P-gp, jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' reżistenza.	L-ghoti flimkien ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris ma' St. John's wort mhuwiex rakkomandat.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin	L-interazzjoni ma għet studjata ma' l-ebda wieħed miż-żewġ komponenti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin, li hu inibitur qawwi ta' P-gp, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide fil-plażma.	Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris hi ta' 200/10 mg darba kuljum.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norgestimate (0.180/0.215/0.250 mg darba kuljum), ethinylestradiol (0.025 mg darba kuljum), emtricitabine/tenofovir alafenamide (200/25 mg darba kuljum) ⁵	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament ta' norgestimate/ethinylestradiol fid-doża mhu meħtieġ. Aġhti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi ¹	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Bidla medja f'perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} ²	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis
SEDATTIVI/MEDIĊINI IPNOTIĊI		
Midazolam li jingħata mill-ħalq (2.5 mg doża wahda), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	L-ebda aġġustament ta' midazolam fid-doża mhu meħtieġ. Aġti d-doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis skont l-antiretrovirali li jingħata fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.2).
Midazolam li jingħata għol-vini (1 mg doża wahda), tenofovir alafenamide (25 mg darba kuljum)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Meta huma pprovduti d-dożi, dawn huma d-dożi li jintużaw waqt studji kliniċi dwar l-interazzjoni bejn mediċina u oħra.

² Meta dejta ssir disponibbli mill-istudji dwar l-interazzjonijiet ta' bejn mediċina u oħra.

³ Studju twettaq b'pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide.

⁴ L-istudju twettaq bil-pillola kombinata ta' doża fissa ta' emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide.

⁵ L-istudju twettaq b'Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

⁶ Emtricitabine/tenofovir alafenamide ittieded mal-ikel f'dan l-istudju.

⁷ Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali biex jinkisbu l-esponimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati bl-HCV.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide jew il-komponenti tiegħu f'nisa tqal. M'hemmx dejta klinika jew hemm dejta limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' tenofovir alafenamide f'nisa tqal. Madankollu, ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1 000 riżultat espost ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine.

Studji f'annimali ma urewx effetti diretti jew indiretti ħżiena ta' emtricitabine fir-rigward tal-parametri tal-fertilità, tqala, l-iżvilupp tal-fetu, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid. Studji ta' tenofovir alafenamide f'annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' effetti ħżiena fuq il-parametri tal-fertilità, tqala, jew l-iżvilupp tal-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tenofovir alafenamide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Emtricitabine huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fi studji fuq l-annimali ntwera li tenofovir jiġi eliminat fil-ħalib.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

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

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar il-fertilità mill-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fil-bniedem. Fi studji fuq annimali, ma kien hemm l-ebda effett ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide fuq il-parametri tat-tgħammir jew fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrappurtat waqt it-trattament bi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà mill-istudji kollha ta' Fażi 2 u 3, li fihom il-pazjenti infettati bl-HIV-1 irċiewu prodotti mediċinali li jinkludu emtricitabine u tenofovir alafenamide u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fi studji kliniċi ta' pazjenti adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide ma' elvitegravir u cobicistat bħala l-pillola kombinata ta' doża fissa ta' elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide (bħala fumarate) 10 mg (E/C/F/TAF) matul 144 ġimgħa, l-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati b'mod frekwenti kienu dijarea (7%), dardir (11%) u wġiħ ta' ras (6%).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 3 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma deskritti kif ġej bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$).

Tabella 3: Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi¹

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	
Mhux komuni:	anemija ²
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni:	ħolm anormali
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni:	uġiħ ta' ras, sturdament
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni ħafna:	dardir
Komuni:	dijarea, rimettar, uġiħ addominali, gass
Mhux komuni:	dispepsja
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Komuni:	raxx
Mhux komuni:	aņġjoedema ^{3,4} , ħakk, urtikarja ⁴
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Mhux komuni:	artralġja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni:	għeja kbira

¹ Bl-eċċezzjoni ta' aņġjoedema, anemija u urtikarja (ara n-noti 2, 3 u 4 tal-qiegħ), ir-reazzjonijiet avversi kollha ġew identifikati minn studji kliniċi ta' prodotti li fihom F/TAF. Il-frekwenzi nkisbu minn studji kliniċi ta' Fażi 3 ta' E/C/F/TAF li saru fuq 866 pazjent adult li qatt ma ngħataw trattament fil-passat sa 144 ġimgħa ta' kura (GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111).

² Din ir-reazzjoni avversa ma gietx osservata fl-istudji kliniċi ta' prodotti li jinkludu F/TAF iżda giet identifikata minn studji kliniċi jew esperjenza wara t-tqeghid fis-suq għal emtricitabine meta użat ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

³ Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq għal prodotti li fihom emtricitabine.

⁴ Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq għal prodotti li fihom tenofovir alafenamide.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' sseħħ reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi

awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi

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

Tibdil fit-testijiet tal-lipidi fil-laboratorju

Fi studji fost pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, żidiet mil-linja bażi ġew osservati fiż-żewġ gruppi ta' trattament li kien fihom tenofovir alafenamide fumarate u tenofovir disoproxil fumarate għall-parametri tal-lipidi fl-istat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' lipoproteina diretta ta' densità baxxa (LDL) u lipoproteina ta' densità għolja (HDL), u trigliċeridi f'Ġimgħa 144. Il-medjan taż-żieda mil-linja bażi għal daww il-parametri kien akbar fil-grupp ta' E/C/F/TAF meta mqabbel mal-grupp ta' elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (E/C/F/TDF) f'Ġimgħa 144 ($p < 0.001$ għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament għall-kolesterol totali fl-istat sajjem, kolesterol ta' LDL dirett u HDL, u trigliċeridi). Il-medjan tal-bidla (Q1, Q3) mil-linja bażi fil-kolesterol totali mal-proporzjon ta' kolesterol ta' HDL f'Ġimgħa 144 kien ta' 0.2 (-0.3, 0.7) fil-grupp ta' E/C/F/TAF u ta' 0.1 (-0.4, 0.6) fil-grupp ta' E/C/F/TDF ($p = 0.006$ għad-differenza bejn il-gruppi tat-trattament).

Fi studju ta' pazjenti b'soppressjoni virali li qalbu minn emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide filwaqt li żammew it-tielet sustanza antiretrovirali (Studju GS-US-311-1089), kienu osservati żidiet mil-linja bażi fil-parametri tal-lipidi fi stat sajjem tal-kolesterol totali, kolesterol ta' LDL dirett u trigliċeridi fil-grupp ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide mqabbla ma' ftit li xejn tibdil fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ($p \leq 0.009$ għad-differenza bejn il-gruppi fil-bidliet mil-linja bażi). Ftit li xejn kien hemm tibdil mil-linja bażi fil-valuri medjana fi stat sajjem għall-kolesterol ta' HDL u glukozju, jew fil-proporzjon ta' kolesterol totali fi stat sajjem għal kolesterol ta' HDL f'kull grupp ta' trattament f'Ġimgħa 96. L-ebda bidla ma kienet meqjusa klinikament rilevanti.

Kien hemm bidliet minimi fil-parametri tal-lipidi fi studju ta' pazjenti adulti b'soppressjoni virali li qalbu minn abacavir/lamivudine għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide filwaqt li żammew it-tielet sustanza antiretrovirali (Studju GS-US-311-1717).

Parametri metabolici

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-0106) f'pazjenti pedjatriki infettati bl-HIV-1, li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, u li kellhom minn 12 sa < 18-il sena rċiew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat f'50 pazjent adolexxenti li kien simili għal dak fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti b'indeboliment renali

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġiet evalwata sa 144 ġimgħa fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-0112) li fih 248 pazjent infettati bl-HIV-1 li jew qatt ma ngħataw trattament fil-passat ($n = 6$) jew li kien b'soppressjoni virali ($n = 242$), b'indeboliment renali minn ħafif sa moderat (rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata bil-metodu Cockcroft-Gault [$eGFR_{CG}$]: 30-69 mL/min) irċiew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta'

doża fissa. Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment renali minn hafif sa moderat kien simili għal dak f'pazjenti b'funzjoni normali renali (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide kienet evalwata sa 48 ġimgħa fi studju kliniku (GS-US-292-1825) *open label*, bi grupp wiehed li fih 55 pazjent infettati bl-HIV-1 soppressi b'mod viroloġiku u b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju ($eGFR_{CG} < 15$ -il mL/min) fuq emodijalisi kronika rċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma ġewx identifikati problemi godda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide, flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti koinfettati bl-HIV u bl-HBV

Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide [E/C/F/TAF]) ġiet evalwata fi 72 pazjent ko-infettati bl-HIV/HBV li kienu qed jirċievu trattament għall-HIV fi studju kliniku *open-label* (GS-US-292-1249), sa tul Ġimgħa 48, fejn il-pazjenti nqalbu minn kors antiretrovirali ieħor (li kien jinkludi tenofovir disoproxil fumarate [TDF] f'69 minn 72 pazjent) għal E/C/F/TAF. Ibbażat fuq din id-data limitata, il-profil tas-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa, f'pazjenti b'koinfezzjoni bl-HIV/HBV, kien simili għal dak f'pazjenti b'monoinfezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Jekk isehh każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8). It-trattament ta' doża eċċessiva bi Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali kif ukoll l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Emtricitabine jista' jitneħħa permezz tal-emodijalisi, li tneħħi madwar 30% tad-doża ta' emtricitabine fuq perjodu ta' dijalisi ta' 3 sigħat, li jibdw fi żmien 1.5 sigħat mid-dożaġġ ta' emtricitabine. Tenofovir jitneħħa b'mod effiċjenti bl-emodijalisi b'koeffiċjent ta' tneħħija ta' madwar 54%. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalizi peritoneali.

5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiviral għal użu sistemiku; antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR17.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Emtricitabine huwa impeditur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) u analogu tan-nukleosidi ta' 2'-deoxycytidine. Emtricitabine jiġi fosforilat permezz ta' enzimi ċellulari biex jifforma emtricitabine triphosphate. Emtricitabine triphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-deoxyribonucleic acid (DNA) virali mill-HIV *reverse transcriptase* (RT), li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Emtricitabine għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Tenofovir alafenamide hu impeditur ta' nucleotide reverse transcriptase (NtRTI) u phosphoramidate prodrug ta' tenofovir (2'-deoxyadenosine monophosphate analogue). Tenofovir alafenamide hu permeabbli fiċ-ċelluli u minhabba ż-żieda tal-istabbiltà fil-plażma u l-attivazzjoni intraċċellulari permezz ta' idrolisi minn cathepsin A, tenofovir alafenamide hu aktar effiċjenti minn tenofovir disoproxil fumarate fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fiċ-ċelluli mononukleari fid-demmi periferali (PBMCs) jew fiċ-ċelluli HIV oħrajn fil-mira li jinkludu limfoċiti u makrofagi. Tenofovir intraċċellulari jiġi fosforilat sussegwentement għall-metabolit farmakoloġikament attiv tenofovir diphosphate. Tenofovir diphosphate jinibixxi r-replikazzjoni tal-HIV permezz ta' inkorporazzjoni fid-DNA virali mill-HIV RT, li tirriżulta fit-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir għandu attività kontra HIV-1, HIV-2, u HBV.

Attività antivirali *in vitro*

Emtricitabine u tenofovir alafenamide urew attività sinergistika antivirali fil-koltura taċ-ċelluli. Ma għe osservat l-ebda antagoniżmu ma' emtricitabine jew tenofovir alafenamide meta għew ikkombinati ma' mediċini antiretrovirali oħrajn.

L-attività antivirali ta' emtricitabine kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 għet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojde, ir-razza ta' ċelluli MAGI CCR5, u PBMCs. Il-figuri tal-50% konċentrazzjoni effettiva (EC₅₀) għal emtricitabine kienu fil-medda ta' 0.0013 sa 0.64 µM. Emtricitabine wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra sottotip ta' HIV-1 A, B, Ċ, D, E, F, u G (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 0.075 µM) u ntweriet attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.007 sa 1.5 µM).

L-attività antivirali ta' tenofovir alafenamide kontra iżolati tal-laboratorju u kliniċi ta' HIV-1 sottotip B għet evalwata f'razza ta' ċelluli limfoblastojdi, PBMCs, ċelluli monoċiti/makrofagi primarji u CD4+-T limfoċiti. Il-figuri ta' EC₅₀ għal tenofovir alafenamide kienu fil-medda ta' 2.0 sa 14.7 nM. Tenofovir alafenamide wera attività antivirali fil-koltura taċ-ċelluli kontra l-gruppi kollha ta' HIV-1 (M, N u O), li jinkludu sottotipi A, B, Ċ, D, E, F u G. (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.10 sa 12.0 nM) u wera attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 (il-figuri ta' EC₅₀ kienu jvarjaw minn 0.91 sa 2.63 nM).

Reżistenza

In vitro

Suxxettibilità mnaqqsa għal emtricitabine hi assoċjata ma' mutazzjonijiet M184V/I fl-HIV-1 RT.

Iżolati ta' HIV-1 b'suxxettibilità mnaqqsa għal tenofovir alafenamide jesprimu mutazzjoni K65R f'HIV-1 RT; barra minn hekk, mutazzjoni K70E f'HIV-1 RT għet osservata b'mod temporanju.

F'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat

F'analizi miġbura ta' pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw mediċini antiretrovirali qabel, li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa fi studji ta' Fażi 3 GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 twettaq ġenotipar fuq iżolati ta' HIV-1 mill-pazjenti kollha b'HIV-1 RNA ta' ≥ 400 kopja/mL meta kellhom falliment viroloġiku kkonfermat, f'Ġimgha 144, jew meta seħħ it-twaqqif bikri tal-mediċina tal-istudju. Sa Ġimgha 144, l-iżvilupp ta' mutazzjoni primarja waħda jew aktar, assoċjati mar-reżistenza, għal emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew elvitegravir għew osservati f'iżolati ta' HIV-1 minn 12 fost 22 pazjent b'deġta ġenotipika evalwabbli minn iżolati akkopjati fil-linja bażi u iżolati minn trattament bi E/C/F/TAF li ma rnexxitx (12 minn 866 pazjent [1.4%]) meta mqabbla ma' 12 minn 20 iżolat minn trattament li ma rnexxiex minn pazjenti b'deġta ġenotipika evalwabbli fil-grupp b'E/C/F/TDF (12 minn 867 pazjent [1.4%]). Fil-grupp ta' E/C/F/TAF, il-mutazzjonijiet li hargu kienu M184V/I (n = 11) u K65R/N (n = 2) f'RT u T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) u N155H (n = 2) f'integrace. Mill-iżolati tal-HIV-1 minn 12-il pazjent li żviluppaw reżistenza fil-grupp ta' E/C/F/TDF, il-mutazzjonijiet li hargu kienu M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4), u L210W (n = 1) f'RT u E92Q/V (n = 4) u Q148R (n = 2), u N155H/S (n = 3) f'integrace. Il-biċċa l-kbira tal-iżolati tal-

HIV-1 minn pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' trattament li żviluppaw mutazzjonijiet ta' reżistenza għal elvitegravir f'integrase ukoll, żviluppaw mutazzjonijiet ta' reżistenza għal emtricitabine f'RT.

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

Fi studju kliniku ta' pazjenti bl-HIV b'soppressjoni virali koinfettati b'epatite B kronika, li rċewew emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF), għal 48 ġimgha (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pazjenti kkwalifikaw għall-analiżi tar-reżistenza. F'dawn iż-żewġ pazjenti, ma ġewx identifikati sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi assoċjati ma' reżistenza għal xi wieħed mill-komponenti ta' E/C/F/TAF f'HIV-1 jew HBV.

Reżistenza inkroċjata f'pazjenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nġataw trattament fil-passat jew pazjenti b'soppressjoni virali

Virusijiet reżistenti għal emtricitabine bis-sostituzzjoni M184V/I kienu reżistenza inkroċjata għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir, u zidovudine.

Il-mutazzjonijiet K65R u K70E jirriżultaw f'suxxettibilità mnaqqsa għal abacavir, didanosine, lamivudine, emtricitabine, u tenofovir, iżda jżommu s-sensittività għal zidovudine.

HIV-1 reżistenti għal multinucleoside b'mutazzjoni ta' inserzjoni doppja ta' T69S jew b'kumpless ta' mutazzjoni Q151M li jinkludi K65R, wera suxxettibilità mnaqqsa għal tenofovir alafenamide.

Dejta klinika

M'hemm l-ebda studju dwar l-effikaċja u s-sigurtà li saru fuq pazjenti li qatt ma nġataw trattament fil-passat b'Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

L-effikaċja klinika ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide, ġiet stabbilita minn studji li saru b'emtricitabine u tenofovir alafenamide meta nġataw ma' elvitegravir u cobicistat bħala l-pillola kombinata ta' doża fissa E/C/F/TAF.

Pazjenti infettati b'HIV-1 li qatt ma nġataw trattament fil-passat

Fi studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111, il-pazjenti ntgħażlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew emtricitabine 200 mg u tenofovir alafenamide 10 mg (n = 866) darba kuljum jew emtricitabine 200 mg + tenofovir disoproxil (bħala fumarate) 245 mg (n = 867) darba kuljum, it-tnejn mogħtija ma' elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg bħala pillola kombinata ta' doża fissa. L-età medja kienet ta' 36 sena (medda: 18-76), 85% kienu rġiel, 57% kienu Bojod, 25% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. Dsatax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispaniċi/Latini. Il-medja tal-HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi kienet ta' 4.5 log₁₀ kopji/mL (medda: 1.3-7.0) u 23% kellhom ammont virali fil-linja bażi ta' > 100 000 kopja/mL. Il-medja tal-ġhadd ta' ċelluli CD4⁺ fil-linja bażi kienet ta' 427 ċellula/mm³ (medda: 0-1 360) u 13% kellhom ġhadd ta' ċelluli CD4⁺ ta' < 200 ċellula/mm³.

Il-grupp ta' E/C/F/TAF wera superjorità statistika meta kiseb HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' E/C/F/TDF f'Ġimgha 144. Id-differenza fil-perċentwali kienet ta' 4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%). Ir-riżultati miġbura tat-trattament wara 48 u 144 ġimgha qed jintwerew f'Tabella 4.

Tabella 4: Riżultati viroloġiċi miġbura ta' Studji GS-US-292-0104 u GS-US-292-0111 f'Ġimghat 48 u 144^{a,b}

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	92%	90%	84%	80%
Differenza fit-trattament	2.0% (95% CI: -0.7% sa 4.7%)		4.2% (95% CI: 0.6% sa 7.8%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^c	4%	4%	5%	4%

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^e (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144	4%	6%	11%	16%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^d	1%	2%	1%	3%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^c	2%	4%	9%	11%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	1%	< 1%	1%	1%
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL skont is-sottogrupp				
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL skont is-sottogrupp				
Età				
< 50 sena	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 sena	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sess tal-persuna				
Raġel	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Mara	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Razza				
Sewda	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Mhux sewda	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Ammont virali fil-linja bażi				
≤ 100 000 kopja/mL	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 kopja/mL	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Għadd ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi				
< 200 ċellula/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 ċellula/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
HIV-1 RNA < 20 kopja/mL	84.4%	84.0%	81.1%	75.8%
Differenza fit-trattament	0.4% (95% CI: -3.0% sa 3.8%)		5.4% (95% CI: 1.5% sa 9.2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate

^a L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużiv); l-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 144 kien bejn Jum 966 u 1049 (inklużiv).

^b Fiz-żewġ studji, il-pazjenti ġew stratifikati skont HIV-1 RNA fil-linja bażi (≤ 100 000 kopja/mL, > 100 000 kopja/mL sa ≤ 400 000 kopja/mL, jew > 400 000 kopja/mL), skont l-għadd ta' ċelluli CD4+ (< 50 ċellula/μL, 50-199 ċellula/μL, jew ≥ 200 ċellula/μL), u skont ir-reġjun (Stati Uniti jew barra mill-Istati Uniti).

^c Jinkludi pazjenti li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 144; pazjenti li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

^d Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

^e Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Il-medja taż-żieda mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kienet ta' 230 ċellula/mm³ f'pazjenti li kienu qed jirċievu E/C/F/TAF u ta' 211-il ċellula/mm³ f'pazjenti li kienu qed jirċievu E/C/F/TDF (p = 0.024) f'Ġimgha 48, u 326 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TAF u 305 ċellula/mm³ f'pazjenti ttrattati b'E/C/F/TDF (p = 0.06) f'Ġimgha 144.

L-effikaċja klinika ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide f'pazjenti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat, giet stabbilita wkoll minn studju li sar b'emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) meta ngħataw ma' darunavir (800 mg) u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (D/C/F/TAF). Fi Studju GS-US-299-0102, il-pazjenti ntgħażlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu

jew kombinazzjoni ta' doża fissa D/C/F/TAF darba kuljum (n = 103) jew darunavir u cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate darba kuljum (n = 50). Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'HIV-1 RNA fil-plażma < 50 kopja/mL u < 20 kopja/mL qed jintwerew f'Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati viroloġiċi ta' Studju GS-US-299-0102 f'Ġimgha 24 u 48^a

	Ġimgha 24		Ġimgha 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat u emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 50)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	75%	74%	77%	84%
Differenza fit-trattament	3.3% (95% CI: -11.4% to 18.1%)		-6.2% (95% CI: -19.9% to 7.4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^b	20%	24%	16%	12%
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48	5%	2%	8%	4%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^c	1%	0	1%	2%
Il-medicina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^d	4%	2%	7%	2%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-medicina tal-istudju	0	0	0	0
HIV-1 RNA < 20 kopja/mL	55%	62%	63%	76%
Differenza fit-trattament	-3.5% (95% CI: -19.8% to 12.7%)		-10.7% (95% CI: -26.3% to 4.8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide

^a L-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inklużivi).

^b Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; pazjenti li waqfu għal raġunijiet oħrajn li ma kinux avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li fil-hin tat-twaqqif kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

^c Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq il-kura matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

^d Jinkludi pazjenti li waqfu għal raġunijiet oħrajn li ma kinux AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, telf minhabba follow-up, eċċ.

Pazjenti infettati b'HIV-1 b'soppressjoni virali

Fi Studju GS-US-311-1089, l-effikaċja u s-sigurtà li wiehed jaqleb minn jew emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide, filwaqt li tinżamm it-tielet medicina antiretrovirali, ġew evalwati fi studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod *randomised*, double - blind, li sar fuq adulti b'soppressjoni virali, infettati bl-HIV-1 (n = 663). Il-pazjenti jridu jkunu soppressi b'mod stabbli (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) fuq il-kors tal-linja bażi tagħhom għal mill-inqas 6 xhur u kellhom HIV-1 mingħajr ebda mutazzjonijiet ta' rezistenza għal emtricitabine jew tenofovir alafenamide, qabel id-dhul fl-istudju. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jew jaqilbu għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (n = 333), jew jibqgħu fuq il-kors tagħhom fil-linja bażi li kien fih emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330). Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-klassi tat-tielet medicina fil-kors ta' qabel tal-kura tagħhom. Fil-linja bażi, 46% tal-pazjenti kienu qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate flimkien ma' PI msahħa, u 54% tal-pazjenti kienu qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate flimkien mat-tielet medicina mhux imsahħa.

Ir-riżultati tal-kura ta' Studju GS-US-311-1089 wara 48 u 96 ġimgha huma ppreżentati f'Tabella 6.

Tabella 6: Rizultati viroloġiċi ta' Studju GS-US-311-1089 f'Ġimgha 48^a u 96^b

	Ġimgha 48		Ġimgha 96	
	Kors li fih Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (n = 333)	Kors li fih emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)	Kors li fih Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (n = 333)	Kors li fih emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (n = 330)
HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	94%	93%	89%	89%
Differenza fit-trattament	1.3% (95% CI: -2.5% sa 5.1%)		-0.5% (95% CI: -5.3% sa 4.4%)	
HIV-1 RNA ≥ 50 kopja/mL^c	< 1%	2%	2%	1%
L-ebda dejta viroloġika fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew 96	5%	5%	9%	10%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba AE jew mewt ^d	2%	1%	2%	2%
Il-mediċina tal-istudju twaqqfet minhabba raġunijiet oħrajn u l-aħħar HIV-1 RNA < 50 kopja/mL disponibbli ^e	3%	5%	7%	9%
Dejta nieqsa matul l-intervall ta' żmien iżda fuq il-mediċina tal-istudju	< 1%	0	0	<1%
Proporzjon (%) ta' pazjenti b'HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL skont il-kors ta' trattament fil-passat				
PIs imsahħin	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Tielet mediċini oħrajn	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

PI = inibituri tal-protease

^a L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 48 kien bejn Jum 294 u 377 (inkluziv).

^b L-intervall ta' żmien tal-Ġimgha 96 kien bejn Jum 630 u 713 (inkluziv).

^c Jinkludi individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fl-intervall ta' żmien ta' Ġimgha 48 jew Ġimgha 96; individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja; individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex avveniment avvers (AE), mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u li meta waqfu kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

^d Jinkludi pazjenti li waqfu minhabba AE jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-intervall ta' żmien jekk dan irriżulta fl-ebda dejta viroloġika meta kienu fuq it-trattament matul l-intervall ta' żmien speċifikat.

^e Jinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet li m'humiex AE, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja; eż., irtiraw il-kunsens, nuqqas ta' follow-up, eċċ.

Fi Studju GS-US-311-1717, il-pazjenti b'soppressjoni virali (HIV-1 RNA <50 kopja/mL) fuq il-kors tagħhom li kien fih abacavir/lamivudine għal mill-inqas 6 xhur intgħazlu b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 1:1 biex jew jaqilbu għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (N=280) filwaqt li tinżamm it-tielet sustanza tagħhom fil-linja bażi jew jibqgħu fuq il-kors tagħhom fil-linja bażi li kien fih abacavir/lamivudine (N=276).

Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-klassi tat-tielet sustanza fil-kors ta' trattament preċedenti tagħhom. Fil-linja bażi, 30% tal-pazjenti kienu qed jirċievu abacavir/lamivudine flimkien ma' inibitur ta' *protease* msahħa u 70% tal-pazjenti kienu qed jirċievu abacavir/lamivudine flimkien ma' tielet sustanza mhux imsahħa. Ir-rati ta' suċċess viroloġiku f'Ġimgha 48 kienu: Kors li kien fih Emtricitabine/Tenofovir alafenamide: 89.7% (227 minn 253 individwu); Kors li kien fih Abacavir/lamivudine: 92.7% (230 minn 248 individwu). F'Ġimgha 48, il-qlib għal kors li kien fih Emtricitabine/Tenofovir alafenamide ma kienx inferjuri għal meta l-pazjenti baqgħu fuq kors fil-linja bażi li kien fih abacavir/lamivudine fiż-żamma ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL.

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali ħafif sa moderat

Fi Studju GS-US-292-0112, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġew evalwati fi studju kliniku *open-label* li fih 242 pazjent infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali ħafif sa moderat (eGFR_{CG}: 30-69 mL/min) inqalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti ġew soppressi b'mod virali (HIV-1 RNA < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 58 sena (medda: 24-82), bi 63 pazjent (26%) li kellhom ≥ 65 sena. Disa' u sebghin fil-mija kienu rġiel, 63% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 14% kienu Asjatiċi. Tlettax fil-mija tal-pazjenti ġew identifikati bħala Ispaniċi/Latini. Fil-linja bażi, l-eGFR medjan kien ta' 56 mL/min, u 33% tal-pazjenti kellhom eGFR minn 30 sa 49 mL/min. L-ġhadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 664 ċelluli/mm³ (medda: 126-1 813).

F'Ġimgha 144, 83.1% (197/237 pazjent) żammew HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa.

Fi Studju GS-US-292-1825, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa kienu evalwati fi studju kliniku, *open-label*, bi grupp wieħed li fih 55 adult infettati bl-HIV-1 b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (eGFR_{CG} < 15 -il mL/min) fuq emodijalisi kronika għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti kienu soppressi b'mod viroloġiku (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur qabel ma qalbu.

L-età medja kienet ta' 48 sena (medda 23-64). Sitta u sebghin fil-mija kienu rġiel, 82% kienu Suwed u 18% kienu Bojod. Hmistax fil-mija tal-pazjenti identifikaw bħala Ispaniċi/Latino. L-ġhadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 545 ċellula/mm³ (medda 205-1473). F'Ġimgha 48, 81.8% (45/55 pazjent) żammew l-RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa. Ma kien hemm l-ebda bidla klinikament sinifikanti fit-testijiet tal-laboratorju tal-lipidi waqt is-sawm f'pazjenti li qalbu.

Pazjenti koinfettati b'HIV u HBV

Fl-Istudju *open-label* GS-US-292-1249, l-effikaċja u s-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF), kienu evalwati f'pazjenti adulti koinfettati b'HIV-1 u epatite B kronika. Disgħa u sittin mit-72 pazjent kienu fuq terapija antiretrovirali preċedenti li kienet tinkludi TDF. Fil-bidu tat-trattament b'E/C/F/TAF, it-72 pazjent kienu ilhom b'soppressjoni tal-HIV (RNA ta' HIV-1 ta' < 50 kopja/mL) għal mill-inqas 6 xhur bi jew mingħajr soppressjoni ta' DNA ta' HBV u kellhom funzjoni tal-fwied ikkompensata. L-età medja kienet ta' 50 sena (firxa ta' 28-67), 92% tal-pazjenti kienu rġiel, 69% kienu Bojod, 18% kienu Suwed, u 10% kienu Asjatiċi. L-ġhadd medju ta' ċelluli CD4+ fil-linja bażi kien ta' 636 ċellula/mm³ (firxa ta' 263-1498). Sitta u tmenin fil-mija tal-pazjenti (62/72) kellhom soppressjoni ta' HBV (DNA ta' HBV < 29 IU/mL) u 42% (30/72) kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi.

Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg fil-linja bażi, 1/30 (3.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBe f'Ġimgha 48. Mill-pazjenti li kienu pożittivi għal HBsAg fil-linja bażi, 3/70 (4.3%) kisbu serokonverżjoni għal anti-HBs f'Ġimgha 48.

F'Ġimgha 48, 92% tal-pazjenti (66/72) żammew RNA ta' HIV-1 < 50 kopja/mL wara li qalbu għal emtricitabine u tenofovir alafenamide, mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-bidla medja fil-linja bażi fl-ġhadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kienet ta' -2 ċelluli/mm³. Tnejn u disgħin fil-mija (66/72 pazjent) kellhom DNA ta' HBV < 29 IU/mL bl-użu ta' analiżi ta' nieqsa = falliment f'Ġimgha 48. Mit-62 pazjent b'soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi, 59 baqgħu soppressi u 3 kellhom *data* nieqsa. Mill-10 pazjenti li ma kellhomx soppressjoni ta' HBV fil-linja bażi (DNA ta' HBV ≥ 29 IU/mL), 7 saru soppressi, 2 kellhom DNA ta' HBV li baqgħet tiġi osservata, u 1 kellu *data* nieqsa.

Hemm *data* klinika limitata dwar l-użu ta' E/C/F/TAF f'pazjenti koinfettati b'HIV/HBV li qatt ma ħadu trattament qabel.

Tibdil fil-kejl tad-densità minerali tal-ghadam

Fi studji f'pazjenti li qatt ma nghataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bhala pillola kombinata ta' doża fissa ġew assoċjati ma' tnaqqis iżgħar fid-densità minerali tal-ghadam (BMD - *bone mineral density*) meta mqabbla ma' E/C/F/TDF matul 144 ġimgha ta' trattament kif imkejla permezz ta' analiżi *dual energy X ray absorptiometry* (DXA) tal-ġenbejn (bidla medja: -0.8% vs -3.4%, $p < 0.001$) u tas-sinsla lumbari (bidla medja: -0.9% vs -3.0%, $p < 0.001$). Fi studju separat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' darunavir u cobicistat bhala pillola kombinata ta' doża fissa ġew assoċjati wkoll ma' tnaqqis iżgħar fil-BMD (kif imkejla permezz ta' analiżi DXA tal-ġenbejn u tas-sinsla lumbari) matul 48 ġimgha ta' trattament meta mqabbla ma' darunavir, cobicistat, emtricitabine u tenofovir disoproxil fumarate.

Fi studju f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali, titjib fil-BMD ġie osservat matul 96 ġimgha wara li l-pazjenti qalbu għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide minn kors li kien fih TDF meta mqabbla ma' tibdil minimu f'dawk li żammew il-kors li kien fih TDF kif imkejjel mill-analiżi DXA tal-ġenbejn (bidla medja mil-linja bażi ta' 1.9% vs -0.3%, $p < 0.001$) u tas-sinsla lumbari (bidla medja mil-linja bażi ta' 2.2% vs -0.2%, $p < 0.001$).

Fi studju f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali, BMD ma nbidlitx b'mod sinifikanti matul 48 ġimgha wara qlib għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide minn kors li kien fih abacavir/lamivudine meta mqabbel maż-żamma tal-kors li kien fih abacavir/lamivudine kif imkejla minn analiżi DXA tal-ġenbejn (bidla medja mil-linja bażi ta' 0.3% vs 0.2%, $p = 0.55$) u tas-sinsla lumbari (bidla medja mil-linja bażi ta' 0.1% vs < 0.1%, $p = 0.78$).

Tibdil fil-kejl tal-funzjoni renali

Fi studji f'pazjenti li qatt ma nghataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bhala pillola kombinata ta' doża fissa matul 144 ġimgha ġew assoċjati ma' impatt iżgħar fuq il-parametri tas-sigurtà renali (kif imkejla wara 144 ġimgha ta' trattament minn eGFR_{CG} u l-proporzjon ta' proteina fl-awrina mal-kreatinina u wara 96 ġimgha ta' trattament mill-proporzjon ta' albumina fl-awrina mal-kreatinina) meta mqabbla ma' E/C/F/TDF. Wara 144 ġimgha ta' trattament, l-ebda individwu ma waqqaf E/C/F/TAF minhabba avveniment avvers fil-kliewi li żviluppa minhabba t-trattament meta mqabbel ma' 12-il individwu li waqqfu E/C/F/TDF ($p < 0.001$).

Fi studju separat f'pazjenti li qatt ma nghataw trattament fil-passat, emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' darunavir u cobicistat bhala pillola kombinata ta' doża fissa, ġew assoċjati ma' impatt iżgħar fuq il-parametri tas-sigurtà renali matul 48 ġimgha ta' trattament meta mqabbla ma' darunavir u cobicistat mogħtija ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Fi studju f'pazjenti adulti b'soppressjoni virali l-kejl ta' proteinurja tubulari kien simili f'pazjenti li qalbu għal kors li kien fih Emtricitabine/Tenofovir alafenamide meta mqabbla ma' pazjenti li baqgħu fuq kors li kien fih abacavir/lamivudine fil-linja bażi. F'Ġimgha 48, il-bidla perċentwali medjana fil-proporzjon ta' proteina li tehel ma' retinol għal kreatinina fl-awrina kienet ta' 4% fil-grupp ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide u 16% f'dawk li baqgħu fuq kors li kien fih abacavir/lamivudine; u fil-proporzjon ta' beta-2 mikroglobulina għal kreatinina fl-awrina kienet ta' 4% vs 5%.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi Studju GS-US-292-0106, l-effikaċja, is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ġew evalwati fi studju kliniku *open-label* li fih 50 adolexxenti infettati bl-HIV-1, li qatt ma nghataw trattament fil-passat, irċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide (10 mg) mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat bhala pillola kombinata ta' doża fissa. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 15-il sena (medda: 12-17-il sena), u 56% kienu nisa, 12% kienu Asjatiċi, u 88% kienu Suwed. Fil-linja bażi, il-medjan ta' HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta' 4.7 log₁₀ kopji/mL, il-medjan tal-ghadd ta' ċelluli CD4⁺ kien ta' 456 ċellula/mm³ (medda: 95-1 110), u l-medjan ta' CD4⁺% kien ta' 23% (medda: 7-45%). Globalment, 22% kellhom HIV-1 RNA fil-plażma fil-linja bażi ta' > 100 000 kopja/mL. Wara 48 ġimgha, 92% (46/50) kisbu HIV-1 RNA < 50 kopja/mL, simili għal rati ta' rispons fl-istudji ta'

adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma ngħataw trattament fil-passat. Iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli CD4+ f'Ġimgha 48 kien ta' 224 ċellula/mm³. Ma giet osservata l-ebda rezistenza emergenti għal E/C/F/TAF sa Ġimgha 48.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih Emtricitabine/Tenofovir alafenamide f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Emtricitabine jiġi assorbit malajr u b'mod estensiv wara l-ġhoti orali, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jsejtnu bejn siegħa u sagħtejn wara d-doża. Wara l-ġhoti orali ta' dożi multipli ta' emtricitabine lil 20 individwu infettati bl-HIV-1, il-(medja ± SD) ta' konċentrazzjonijiet massimi ta' emtricitabine fil-plażma fl-istat fiss (C_{max}) kienu ta' 1.8 ± 0.7 µg/mL u l-erja taħt il-kurva konċentrazzjoni-żmien tal-plażma fuq intervall ta' dożagġ ta' 24 siegħa (AUC) kienet ta' 10.0 ± 3.1 µg•h/mL. Il-medja tal-konċentrazzjoni minima fil-plażma fl-istat fiss 24 siegħa wara d-doża kienet daqs jew akbar mill-medja *in vitro* tal-valur IC₉₀ għall-attività kontra l-HIV-1.

L-esponiment sistemiku ta' emtricitabine ma ġiex affettwat meta emtricitabine ngħata mal-ikel.

Wara l-ġhoti tal-ikel f'individwi b'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ġew osservati madwar siegħa wara d-doża għal tenofovir alafenamide mogħti bħala F/TAF (25 mg) jew E/C/F/TAF (10 mg). Il-medja tas-C_{max} u l-AUC_{last}, (medja ± SD) f'kundizzjonijiet wara li wieħed ikun kiel, wara doża waħda ta' 25 mg ta' tenofovir alafenamide mogħti f'Emtricitabine/Tenofovir alafenamide kienu ta' 0.21 ± 0.13 µg/mL u 0.25 ± 0.11 µg•h/mL, rispettivament. Il-medja tas-C_{max} u l-AUC_{last} wara doża waħda ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide mogħti f'E/C/F/TAF kienu 0.21 ± 0.10 µg/mL u 0.25 ± 0.08 µg•h/mL, rispettivament.

Meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, l-ġhoti ta' tenofovir alafenamide ma' ikla b'ħafna xaham (~800 kcal, 50% xaham) irriżulta fi tnaqqis fis-C_{max} (15-37%) ta' tenofovir alafenamide u żieda fl-AUC_{last} (17-77%).

Distribuzzjoni

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. F'konċentrazzjoni massima fil-plażma, il-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni tal-mediċina fil-plażma mqabbla ma' dik fid-demm kienet ta' ~1.0 u l-medja tal-proporzjon tal-konċentrazzjoni fil-plażma mqabbla ma' dik fis-semen kienet ta' ~4.0.

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma umana hu ta' < 0.7% u hu indipendenti mill-konċentrazzjoni fuq il-medda ta' 0.01-25 µg/mL. It-twaħħil *ex vivo* ta' tenofovir alafenamide ma' proteini tal-plażma umana fil-kampjuni miġbura waqt l-istudji kliniċi kien ta' madwar 80%.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* jindikaw li emtricitabine mhuwiex impeditur ta' enzimi CYP tal-bniedem. Wara l-ġhoti ta' [¹⁴C]-emtricitabine, irkupru komplet tad-doża ta' emtricitabine inkiseb fl-awrina (~86%) u fl-ippurġar (~14%). Tlettax fil-mija tad-doża għet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti putattivi. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol *moiety* biex tiffurma 3'-sulphoxide diastereomers (~9% tad-doża) u l-konjugazzjoni ma' glucuronic acid biex tiffurma 2'-O-glucuronide (~4% tad-doża). L-ebda metaboliti oħra jn ma kienu identifikabbli.

Il-metabolizmu hu passagġ maġġuri tal-eliminazzjoni għal tenofovir alafenamide fil-bnedmin, li jammonta għal > 80% ta' doża orali. Studji *in vitro* wrew li tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat

għal tenofovir (metabolit maġġuri) minn cathepsin A f'PBMCs (li jinkludu limfoċiti u ċelluli HIV ohrajn fil-mira) u minn carboxylesterase-1 fl-epatoċiti. *In vivo*, tenofovir alafenamide jiġi idrolizzat fiċ-ċelluli biex jifforma tenofovir (metabolit maġġuri), li jiġi fosforilat għall-metabolit attiv tenofovir diphosphate. Fi studji kliniċi fuq il-bniedem, doża orali ta' 10 mg ta' tenofovir alafenamide (mogħti ma' emtricitabine u elvitegravir u cobicistat) irriżultat f'konċentrazzjonijiet ta' tenofovir diphosphate ta' > 4 darbiet oghla f'PBMCs u konċentrazzjonijiet > 90% iktar baxxi ta' tenofovir fil-plażma meta mqabbla ma' doża orali ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala fumarate) (mogħti ma' emtricitabine u elvitegravir u cobicistat).

In vitro, tenofovir alafenamide ma jiġix metabolizzat minn CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6. Tenofovir alafenamide jiġi metabolizzat minimament minn CYP3A4. Meta ngħata flimkien ma' CYP3A inducer probe moderat efavirenz, l-esponiment ta' tenofovir alafenamide ma ġiex affettwat b'mod sinifikanti. Wara l-ghoti ta' tenofovir alafenamide, ir-radjuattività [¹⁴C] fil-plażma uriet profil dipendenti fuq il-hin, b'tenofovir alafenamide bħala l-ispeċi l-aktar abbondanti fil-ftit sigħat inizjali, u uric acid fil-perjodu li kien fadal.

Eliminazzjoni

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

It-tneħħija mill-kliwi ta' tenofovir alafenamide intatt, hu passaġġ minuri b'< 1% tad-doża li tiġi eliminata fl-awrina. Tenofovir alafenamide jiġi eliminat primarjament wara metabolizmu għal tenofovir. Tenofovir alafenamide u tenofovir għandhom half-life medjana fil-plażma ta' 0.51 u 32.37 sigħat, rispettivament. Tenofovir jiġi eliminat mill-kliwi, kemm permezz ta' filtrazzjoni glomerulari kif ukoll tnixxija tubulari attiva.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Età, sess, u l-etniċità

L-ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament rilevanti minhabba l-età, sess jew etniċità ma ġew identifikati għal emtricitabine jew tenofovir alafenamide.

Popolazzjoni pedjatrika

Esponimenti ta' emtricitabine, u tenofovir alafenamide (mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat) li nkisbu f'24 pazjent pedjatriku li kellhom minn 12 sa < 18-il sena li rċievew emtricitabine u tenofovir alafenamide mogħtija ma' elvitegravir u cobicistat fi Studju GS-US-292-0106, kienu simili għal esponimenti li nkisbu f'adulti li qatt ma ngħataw trattament fil-passat (Tabella 7).

Tabella 7: Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide f'adolessenti u adulti li qatt ma ngħataw antiretrovirali fil-passat

	Adolexxenti			Adulti		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
AUC_{tau} (ng•h/mL)	14 424.4 (23.9)	242.8 (57.8)	275.8 (18.4)	11 714.1 (16.6)	206.4 (71.8)	292.6 (27.4)
C_{max} (ng/mL)	2 265.0 (22.5)	121.7 (46.2)	14.6 (20.0)	2 056.3 (20.2)	162.2 (51.1)	15.2 (26.1)
C_{tau} (ng/mL)	102.4 (38.9) ^b	Mhux Applikabbli	10.0 (19.6)	95.2 (46.7)	Mhux Applikabbli	10.6 (28.5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate

FTC = emtricitabine; TAF = tenofovir alafenamide fumarate; TFV = tenofovir

Id-dejta hi ppreżentata bħala medja (%CV).

a n = 24 adolexxenti (GS-US-292-0106); n = 19 adulti (GS-US-292-0102)

b n = 23 adolexxenti (GS-US-292-0106, analiżi PK tal-popolazzjoni)

c n = 539 (TAF) jew 841 (TFV) adulti (GS-US-292-0111 u GS-US-292-0104, analiżi PK tal-popolazzjoni)

Indeboliment renali

L-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tenofovir ma ġew osservati bejn individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min) fi studju ta' Fażi 1 ta' tenofovir alafenamide. Fi studju separat ta' Fażi 1 b'emtricitabine waħdu, il-medja tal-esponiment sistemiku ta' emtricitabine kienet oghla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' < 30 mL/min) ($33.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) milli f'individwi b'funzjoni normali renali ($11.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'pazjenti b'indeboliment renali sever (CrCl stmata ta' ≥ 15 -il mL/min u < 30 mL/min).

Esponimenti għal emtricitabine u tenofovir fi 12-il pazjent b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 -il mL/min) fuq emodijalisi kronika li rċivew emtricitabine u tenofovir alafenamide flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (E/C/F/TAF) fl-Istudju GS-US-292-1825 kienu sinifikament oghla milli f'pazjenti b'funzjoni renali normali. Ma kinux osservati differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika meta mqabbla ma' daww b'funzjoni renali normali. Ma ġewx identifikati problemi godda ta' sigurtà f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi kronika li kienu qed jirċievu emtricitabine u tenofovir alafenamide, flimkien ma' elvitegravir u cobicistat bħala pillola kkombinata ta' doża fissa (ara sezzjoni 4.8).

M'hemm l-ebda data farmakokinetika dwar emtricitabine jew tenofovir alafenamide f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (CrCl stmata ta' < 15 -il mL/min) mhux fuq emodijalisi kronika. Is-sigurtà ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx stabbilita f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f'individwi b'indeboliment epatiku; madankollu, emtricitabine ma jiġix metabolizzat b'mod sinifikanti mill-enzimi tal-fwied, u għalhekk l-impatt ta' indeboliment epatiku għandu jkun limitat.

Tibdil klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' tenofovir alafenamide jew tal-metabolit tiegħu tenofovir ma kienx osservat f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat. F'pazjenti b'indeboliment epatiku sever, il-konċentrazzjonijiet totali fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u tenofovir huma aktar baxxi minn daww osservati f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Meta kkoreġuti għall-irbit mal-proteini, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir alafenamide mhux marbut (hieles) fil-plażma f'indeboliment epatiku sever u funzjoni tal-fwied normali huma simili.

Infezzjoni bil-virus tal-epatite B u/jew epatite Ċ ukoll

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide ma ġietx evalwata b'mod shiħ f'pazjenti ko-infettati b'HBV u/jew HCV.

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

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

Studji mhux kliniċi ta' tenofovir alafenamide fil-firien u l-klieb żvelaw l-għadam u l-kliewi bħala l-organi fil-mira primarji tat-tossiċità. It-tossiċità fl-għadam kienet osservata bħala tnaqqis tal-BMD fil-firien u l-klieb f'esponimenti ta' tenofovir mill-inqas erba' darbiet akbar minn daww mistennija wara l-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide. Infiltrazzjoni minimali ta' istjoċiti kienet preżenti fl-għajnejn tal-klieb f'esponimenti ta' tenofovir alafenamide u tenofovir ta' madwar 4 u 17-il darba ikbar, rispettivament, minn dawn mistennija wara l-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide.

Tenofovir alafenamide ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'assaggi ta' ġenotossiċità konvenzjonali.

Minhabba li hemm esponiment aktar baxx ta' tenofovir fil-firien u l-ġrieden wara l-ġhoti ta' tenofovir alafenamide meta mqabbel ma' tenofovir disoproxil fumarate, studji dwar il-karċinoġenicità u studju li sar fil-perjodi ta' qabel u wara t-twelid fuq il-firien, saru biss b'tenofovir disoproxil fumarate. Studji konvenzjonali ta' riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar it-tossicità 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 fumarate naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studju dwar it-tossicità li sar qabel u wara t-twelid f'dożi li kienu tossiċi għall-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Il-qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Poly (vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Black Iron Oxide (E172)

200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Il-qalba tal-pillola

Cellulose, microcrystalline
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Poly (vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Indigo carmine Aluminum lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji

21 Xahar

Flixkun HDPE

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Folji

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Flixxun HDPE

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

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

200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu abjad opak tal-polypropylene (PP) li ma jinfethax mit-tfal flimkien ma' dessikant li fih 30 u 90 pillola miksija b'rita.

200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

Folja (OPA/alu/PE/dessikant/HDPE-alu/PE) li fiha 30 u 90 pillola miksija b'rita.

Folja mtaqqba b'doża waħda (OPA/alu/PE/dessikant/HDPE-alu/PE) li fiha 30 × 1 u 90 × 1 pillola miksija b'rita.

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu abjad opak tal-polypropylene (PP) li ma jinfetax mit-tfal flimkien ma' dessikant li fih 30 u 90 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-igijiet lokali.

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

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

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

200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/25/1952/001

EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/25/1952/003

EU/1/25/1952/004

EU/1/25/1952/005

EU/1/25/1952/006

EU/1/25/1952/007

EU/1/25/1952/008

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: {JJ Xahar SSSS}

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

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

ANNESS 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-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
L-Ungerija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir alafenamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir alafenamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate ekwivalenti għal 10mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAL-FOLJA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir alafenamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate
ekwivalenti għal 25mg ta' tenofovir alafenamide

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

30 × 1 pillola miksija b'rita

90 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

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

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

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

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

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200mg/25mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir alafenamide

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

Viartis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

BUD: Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir alafenamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate ekwivalenti għal 25mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viartis 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir alafenamide

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate ekwivalenti għal 25mg ta' tenofovir alafenamide.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir alafenamide

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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
3. Kif għandek tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u għalxiex jintuza

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris fih żewġ sustanzi attivi:

- **emtricitabine**, medicina antiretrovirali of a type magħrufa bħala impeditur tan-nucleoside reverse transcriptase (NRTI – nucleoside reverse transcriptase inhibitor)
- **tenofovir alafenamide**, medicina antiretrovirali ta' tip magħrufa bħala impeditur tan-nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jimblokka l-azzjoni tal-enzima tar-reverse transcriptase, li hi essenzjali għall-virus biex jimmultiplika. Għalhekk, Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, inaqas l-ammont ta' HIV fil-ġisem tiegħek.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris flimkien ma' medicini oħrajn hu għat-**trattament għal virus ta' l-immunodeficijenza umana 1 (HIV-1)** fl-adulti u adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Tihux Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

- **Jekk inti allergiku għal emtricitabine, tenofovir alafenamide, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għandek tibqa' taħt it-trattament tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris inti xorta waħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis:

- **Jekk ghandek problemi fil-fwied jew kont tbat minn mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite.** Pazjenti b'mard fil-fwied li jinkludu epatite kronika B jew C, li huma ttrattati bl-antiretrovirali, għandhom riskju ogħla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tieghek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik.

Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, il-problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw wara li tieqaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis. Tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis mingħajr ma tkellem lit-tabib tieghek: ara sezzjoni 3, *Tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis*.

- It-tabib tieghek jista' jagħzel li ma jagħtikx riċetta għal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis jekk il-virus tieghek ikollu ċerta mutazzjoni ta' reżistenza, peress li Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis jaf ma jkunx jista' jnaqqas l-ammont ta' HIV fil-gisem tieghek b'mod daqshekk effettiv.
- **Jekk kellek mard tal-kliewi jew jekk it-testijiet urew problemi fil-kliewi tieghek.** It-tabib tieghek jista' jordna testijiet tad-demem biex jimmonitorja kif jaħdmu l-kliewi tieghek meta tibda u matul it-trattament b'Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis.

Wagt li tkun qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis

Ġaladarba tibda tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis oqgħod attent għal:

- **Sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni**
- **Ugħigh jew ebusija fil-ġogi jew problemi fl-ghadam**

→ **Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tieghek immedatjament.** Għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*.

Hemm possibbiltà li jista' jkollok problemi fil-kliewi meta tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis għal perjodu twil ta' żmien (ara *Twissijiet u prekawzjonijiet*).

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas, jew li jiżnu inqas minn 35 kg. L-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis fit-tfal li jkollhom 11-il sena jew inqas għadu ma ġiex studjat.

Medicini oħra u Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis jista' jinteraġixxi ma' medicini oħrajn. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis jew ta' medicini oħrajn fid-demem tieghek jistgħu jinbidlu. Dan jista' jwaqqaf il-medicini tieghek milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jaggrava kwalunkwe effetti sekondarji. F'xi każijiet, it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn li jaġġusta d-doża tieghek jew jiċċekkja l-livelli tad-demem tieghek.

Medicini użati fit-trattament ta' infezzjoni bl-epatite B:

M'għandekx tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatis ma' medicini li fihom:

- **tenofovir alafenamide**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudine**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini.**

Tipi oħrajn ta' mediċina:

Tkellem mat-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- **antibijotiċi**, li jintużaw għal trattament ta' infezzjonijiet batteriċi li jinkludu t-tuberkulożi, li fihom:
 - rifabutin, rifampicin, u rifapentine
- **mediċini antivirali li jintużaw għal trattament tal-HIV:**
 - emtricitabine u tipranavir
- **mediċini kontra l-konvulżjonijiet**, jintużaw biex jikkuraw l-epilessija, bħal:
 - carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital u phenytoin
- **mediċini li ġejjin mill-ħxejjex**, jintużaw biex jikkuraw id-depressjoni u l-ansjetà, li jkun fihom:
 - St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu dawn, jew xi mediċina oħra.** Twaqqafx it-trattament tiegħek mingħajr ma tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila u staqsi dwar il-benefiċċji u r-riskji potenzjali tat-terapija antiretrovirali tiegħek għalik u għat-tarbija tiegħek.

Jekk hadt Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 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 hadet 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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris. Dan għaliex xi waħda mis-sustanzi attivi f'din il-mediċina tgħaddi gol-ħalib tas-sider.

It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

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

Id-doża rakkomandata hija:

Adulti: pillola waħda kuljum, mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Adolexxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 35 kg: pillola waħda kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta

Minhabba t-togħma morra, huwa rakkomandat li ma tomghodx u ma tgħaffiġx il-pillola.

Jekk għandek diffikultà biex tibra' l-pillola shiha, tista' taqsamha min-nofs. Hu ż-żewġ nofsijiet tal-pillola wiehed wara l-iehor biex tiehu d-doża shiha. Tahżinx il-pillola maqsuma.

Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek. Dan biex taċċerta ruħek li l-medicina tkun effettiva b'mod shiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.

Jekk qiegħed fuq dijalisi, hu d-doża tiegħek ta' kuljum ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris wara li tkun tlestiet id-dijalisi.

Jekk tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris aktar milli suppost

Jekk tiehu iktar mid-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, tista' tkun f'riskju oghla li jkollok effetti sekondarji ta' din il-medicina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza immedjatament għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' turi dak li tkun haadt.

Jekk tinsa tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Huwa importanti li ma tinsa tiehu ebda doża ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris.

Jekk tinsa tiehu doża:

- **Jekk tinnotta fi żmien 18-il siegħa** mill-hin li fih normalment tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, trid tiehu l-pillola malajr kemm jista' jkun. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu.
- **Jekk tinnotta wara 18-il siegħa jew aktar** wara l-hin li fih normalment tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, allura tiħux id-doża li tkun insejt tiehu. Stenna u hu d-doża li jkun jmiss, fil-hin li s-soltu tehodha.

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun haadt Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris, hu pillola ohra.

Tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mingħajr ma titkellem mat-tabib tiegħek. Li tieqaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jista' jaffettwa serjament kemm trattamenti futuri jaħdmu tajjeb. Jekk Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jitwaqqaf għal kwalunkwe raġuni, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tibda tiehu l-pilloli Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mill-ġdid.

Meta l-provvista tal-pilloli Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris tiegħek tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan hu importanti ħafna għax l-ammont ta' virus jista' jibda jiżdied jekk il-medicina titwaqqaf imqar għal ftit granet. Imbagħad isir aktar diffiċli biex tittratta l-marda.

Jekk għandek kemm infezzjoni tal-HIV kif ukoll epatite B, hu importanti ħafna li ma tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demem għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament jista' jwassal li l-epatite tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-hajja.

→ **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 tassocja mal-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 mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib immedjatement

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u li kellhom infezzjonijiet opportunistiċi fil-passat (infezzjonijiet li jseħhu f'nies b'sistema immuni dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet fil-passat jistgħu jseħhu dritt wara li tinbeda t-trattament antiretrovirali. Hu maħsub li dawn is-sintomi jseħhu minhabba titjib fir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem, li tippermetti lil ġisem biex jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti minghajr l-ebda sintomi ovvji.
- **Disturbi awtoimmuni** (is-sistema immuni tattakka tessuti tal-ġisem b'saħħtu), jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-trattament. Oqgħod attent/a għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal:
 - dgħufija fil-muskoli
 - dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem
 - palpitazzjonijiet, roġha jew iperattività

→ Jekk tinnota l-effetti sekondarji deskritti hawn fuq, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

Effetti sekondarji komuni ħafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- tħossok imdardar (*nawseja*)

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- ħolm anormali
- uġiġh ta' ras
- sturdament
- dijarea
- rimettar
- uġiġh fl-istonku
- gass
- raxx
- għeja

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (*anemija*)
- problemi bid-digestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel (*dispepsja*)
- nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn (*angjoedema*)
- ħakk
- ħorriqija (*urtikarja*)
- uġiġh fil-ġogi (*artralġja*)

→ Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jsir serju, għid lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji oħrajn li jistgħu jiġi osservati matul it-trattament kontra l-HIV

Il-frekwenza tal-effetti sekondarji li ġejjin mhijiex magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

- **Problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam li tissejjah *osteonekrozi* (mewt ta' tessut tal-ghadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demmm lill-ghadma). Li tieħu dan it-tip ta' mediċina għal żmien twil, li tieħu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkohol, li jkollok sistema immuni dgħajfa ħafna, u li jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu xi uħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:
 - ebusija fil-ġogi
 - uġiġħ fil-ġogi (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkopptejn u tal-ispallejtn)
 - diffikultà biex tiċċaqlaq

→ **Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi, għid lit-tabib tiegħek.**

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

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

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

Folji: Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Fliexken: Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar 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 Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris

Is-sustanzi attivi huma emtricitabine u tenofovir alafenamide.

Kull pillola miksiya b'rita ta' Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris fiha 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate, ekwivalenti għal 10 mg ta' tenofovir alafenamide jew 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir alafenamide monofumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' tenofovir alafenamide.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma

Qalba tal-pillola:

Microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate.

Kisja tar-rita:

Poly (vinyl alcohol) parzjalment idrolizzat, Titanium dioxide (E171), Black iron oxide (E172) (200 mg/10 mg pilloli miksija b'rita biss), Macrogol, Talc, Indigo carmine Aluminum lake (E132) (200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita biss).

Kif jidher Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris u l-kontenut tal-pakkett

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/10 mg pilloli (pilloli) miksija b'rita huma griži, miksija b'rita, b'forma rettangolari, bi truf iċċanfrati u konvessi miż-żewġ naħat ta' dimensjonijiet (madwar 15-il mm × 7 mm) b'“ET 1” imnaqqxa fuq naħa waħda tal-pillola u V fuq in-naħa l-oħra.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris 200 mg/25 mg pilloli (pilloli) miksija b'rita huma blu, miksija b'rita, b'forma rettangolari, bi truf iċċanfrati u konvessi miż-żewġ naħat ta' dimensjonijiet (madwar 15 mm × 7 mm) b'“ET 2” imnaqqxa fuq naħa waħda tal-pillola u V fuq in-naħa l-oħra.

Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Viatris jiġi fi fliexken ta' 30 u 90 pillola miksija b'rita (b'dessikant li jkun fih ġel tas-silica li jrid jinżamm ġol-fliexkun biex jgħin halli jipproteġi l-pilloli tiegħek). Il-ġel dessikant tas-silika 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 u 90 pillola miksija b'rita.

200 mg/25 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli wkoll f'kartun ta' barra li fihom folji ta' 30 u 90 pillola miksija b'rita u folji mtaqqba b'doża waħda ta' 30 × 1 u 90 × 1 pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Manifattur:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
L-Ungerija

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

España

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

France

Viatris Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Viatris Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatris SIA
Tel: + 371 676 055 80

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatris Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatris Healthcare Sp. Z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{xahar SSSS}>.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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