

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate, jew 136 mg ta' tenofovir).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 80 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pillolia miksija b'rita ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka huma blu, ovali, mzaqqa fuq żewġ naħat, b'daqs ta' 20 mm x 10 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament għal infezzjoni tal-HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka huwa indikat f'terapija antiretrovirali kombinata għal trattament ta' adulti infettati b'HIV-1 (ara sezzjoni 5.1).

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' infezzjoni HIV.

Pożoloġija

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

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

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

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

Jekk isehh rimettar fi żmien siegħa minn meta jkun ittiehed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk isehh rimettar iktar minn siegħa wara li jkun ittiehed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka m'għandhiex tittiehed it-tieni doża.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali

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

Adulti b'indeboliment tal-kliwi

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

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

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

Pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment epatiku

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għoti orali. Huwa preferibbli li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jittiehed mal-ikel.

Il-pillola miksija b'rita tista' tinħall f'madwar 100 mL ta' ilma, meraq tal-laring jew meraq tal-gheneb u għandha tittiehed immedjatament.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

Emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux dejjem huwa effettiv fil-prevenzjoni tat-teħid tal-HIV-1. Iż-żmien sal-bidu tal-protezzjoni wara li jinbada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mhux magħruf.

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

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

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

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

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

L-importanza tal-aderenza

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

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

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għal profilassi ta' qabel l-esponiment f'pazjenti b'infazzjoni tal-HBV jew HCV għadhom ma ġewx determinati s'issa.

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

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

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

Mard tal-fwied

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

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

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

Effetti fuq il-kliewi

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

Monitoraġġ tal-kliewi

Qabel ma jinbada Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1 jew għall-użu fil-profilassi ta' qabel l-esponiment, huwa rakkomandat li t-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkalkulata fl-individwi kollha.

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

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

Ara wkoll taht *L-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra* hawn taht.

Gestjoni tal-kliwi f'pazjenti infettati bl-HIV-1

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

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

Gestjoni tal-kliwi fi għal profilassi ta' qabel l-esponiment:

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

Effetti fuq l-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam, u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati mat-

tubulopatija prossimali tal-kliewi kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

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

Trattament tal infezzjoni bl-HIV-1

Gie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, *bone mineral density*) b'tenofovir disoproxil fi provi kliniċi kkontrollati *randomised* li damu sa 144 ġimgha f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV. Dan it-tnaqqis fil-BMD generalment tjiieb wara t-twaqqif tat-trattament.

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

Profilassi ta' qabel l-esponiment

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

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

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

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

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

Effetti fuq il-kliewi

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

Monitoraġġ tal-kliewi

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

Ġestjoni tal-kliewi

Jekk il-fosfat fis-serum jiġi kkonfermat li hu < 3.0 mg/dL (0.96 mmol/L) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, il-funzjoni renali għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgha, b'kejl li jinkludi l-glukożju fid-demm, potassju fid-demm u konċentrazzjonijiet tal-glukożju fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk anormalitajiet renali huma suspettati jew osservati, allura konsultazzjoni ma' nefrologista għandha tiġi

kkunsidrata għall-waqfien tal-użu ta' emtricitabine u tenofovir . Il-waqfien tal-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għandu jiġi kkunsidrat ukoll f'każ ta' funzjoni renali progressiva li tmur għall-aġar, meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

L-għoti flimkien u riskju ta' tossiċità tal-kliwi

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

Indeboliment tal-kliwi

L-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mhux rakkomandat f'individwi li għadhom m'għalqux it-18-il sena b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment tal-kliwi waqt l-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Effetti tal-għadam

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

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

Il-parametri tal-piż u metaboliċi

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

Disfunzjoni mitokondrijali wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metabolizmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari 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, reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunistiċi asintomatiċi jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniċi serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-ttrattament

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

Infezzjonijiet opportunistiċi

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

Osteonekrozi

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

L-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ma għandux jintuża jekk qed jintuża fl-istess hin jew reċentement intuża prodott mediċinali nefrotossiku (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu flimkien ma' aġenti nefrotossiċi ma jistax jiġi evitat, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha.

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

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

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

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

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

L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine

L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine (ara sezzjoni 4.5).

Terapija ta' nucleosides tripli

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

Anzjani

Emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' giex studjat f'individwi li jkollhom iktar minn 65 sena. Individwi li għandhom iżjed minn 65 sena huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jingħata lil persuni anzjani.

Lactose

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-prodott mediċina.

Sodium

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Minhabba li Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fiha emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li giet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' ssehh bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

L-użu fl-istess hin mhuwiex rakkomandat

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

Didanosine

L-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2).

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi

Minhabba li emtricitabine u tenofovir huma primarjament eliminati mill-kliewi, l-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka flimkien ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jew jikkompetu ghas-sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fis-serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti medicinali li jinghataw flimkien.

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

Interazzjonijiet ohra

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

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn il-komponenti individwali ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil u prodotti medicinali ohra

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

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Didanosine/Tenofovir disoproxil	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	L-ghoti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika, li kultant kienu fatali. L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg ta' didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil ġie assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' insuffiċjenza viroloġika f'diversi kombinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata.	
Lamivudine/Tenofovir disoproxil	Lamivudine: AUC: ↓ 3% (↓ 8% sa ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 sa ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 sa ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 sa ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudine u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ma' għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4)
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 sa ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 sa ↑ 22) C _{min} : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz mhu meħtieġ.
ANTINFETTIVI		
Aġenti antivirali tal-virus tal-epatite B (HBV)		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 sa ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 0) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 sa ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 sa ↑ 6) C _{min} : NC	Adefovir dipivoxil u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ma' għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).
Sustanzi antivirali tal-virus tal-epatite C (HCV)		

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 sa ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 sa ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 sa ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 sa ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 sa ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 sa ↑ 64) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 sa ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 sa ↑ 57)	Żieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma' jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 sa ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 sa ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 sa ↑ 63)	Żieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwi jekk alternattivi oħra ma' jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 sa ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 sa ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 sa ↑ 70)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 sa ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 sa ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 sa ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 sa ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 sa ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 sa ↑ 197)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 sa ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 sa ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 sa ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 sa ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 sa ↑ 126)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 sa ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 sa ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 sa ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 sa ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 sa ↑ 61)	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għandha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwii (ara

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 sa ↑ 44) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 sa ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 sa ↑ 48)	sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 sa ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 sa ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 sa ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 sa ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 sa ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 sa ↑ 59)	Žieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliwii (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 sa ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 sa ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Žieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 sa ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 sa ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 sa ↑ 57) C_{min}: ↔	disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 sa ↑ 48) Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 sa ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 sa ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 sa ↑ 79)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħah reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 sa ↑ 67)	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 sa ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 sa ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 sa ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 sa ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 sa ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 sa ↑ 143)	konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Ghoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 sa ↑ 46) C _{max} : ↑ 44% (↑ 33 sa ↑ 55) C _{min} : ↑ 84% (↑ 76 sa ↑ 92)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahha reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/	Sofosbuvir: AUC: ↔	Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma gietx stabbilita. Il-kombinazzjoni għandha tiġi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 sa ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 sa ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir:	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 sa ↑ 45) C _{min} : ↔	
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 sa ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 sa ↑ 1) C _{min} : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ribavirin mhu mehtieg.
Agenti antivirali għall-virus tal-herpes		
Famciclovir/Emtricitabine	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 sa ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 sa ↑ 1) C _{min} : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' famciclovir mhu mehtieg.
Antimikobatterjali		
Rifampicin /Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 sa ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 sa ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 sa ↓ 9)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg.
KONTRAĊETTIVI ORALI		
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 sa ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 sa ↑ 24) C _{min} : NC Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 sa ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 sa ↑ 6)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl oestradiol mhu mehtieg.
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 sa ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 sa ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 sa ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 sa ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 sa ↑ 27) C _{min} : NC	L-edba aġġustament fid-doża ta' tacrolimus mhu mehtieg.
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI		
Methadone/Tenofovir disoproxil	Methadone: AUC: ↑ 5% (↓ 2 sa ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 sa ↑ 14) C _{min} : NC	L-ebda aġġustament fid-doża ta' methadone mhu mehtieg.

NC = mhux ikkalkulat (not calculated).

N/A = mhux applikabbli (not applicable).

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

Intwera li emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Għalhekk Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 jreddghux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effetti ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fil-bniedem. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn emtricitabine jew tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Infezzjoni tal-HIV-1

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

Profilassi ta' qabel l-esponiment

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

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li kienu mill-inqas possibbilment relatati mat-trattament bil-

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

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

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>		
Komuni:	newtropenja	
Mhux komuni:	anemija ²	
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>		
Komuni:	reazzjoni allergika	
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>		
Komuni ħafna:		ipofosfatimja ¹
Komuni:	iperglicemija, ipertrigliceridimija	
Mhux komuni:		ipokalimja ¹
Rari:		aċidożi lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni:	nuqqas ta' rqad, holm anormali	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>		
Komuni ħafna:	uġiġh ta' ras	sturdament
Komuni:	sturdament	uġiġh ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>		
Komuni ħafna:	dijarea, tqalliġh	dijarea, rimettar, tqalliġh
Komuni:	amylase għoli li jinkludi amylase pankreatika għolja, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġiġh addominali, dispepsja	uġiġh addominali, nefha addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:		pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>		
Komuni:	aspartate aminotransferase (AST) fis-serum għolja u/jew alanine aminotransferase (ALT) fis-serum għolja, iperbilirubinimja	żieda fit-transaminases
Rari:		stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>		
Komuni ħafna:		raxx
Komuni:	raxx vesikulobullożu, raxx bil-ponot, raxx makulari bl-imfafet, raxx, ħakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) ²	
Mhux komuni:	anġjoedema ³	
Rari:		anġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>		
Komuni ħafna:	creatine kinase għolja	
Komuni:		tnaqqs fid-densità minerali tal-ghadam
Mhux komuni:		rabdomijolosi ¹ , dġhufija fil-muskoli ¹
Rari:		osteomalaċja (li tidher bħala wġiġh fl-ghadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{1,3} , mijopatija ¹
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>		
Mhux komuni:		żieda fil-kreatinina, proteinurja,

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
		tubulopatija renali prossimali li jinkludi s-sindromu ta' Fanconi
Rari:		kollass tal-kliwi (akut u kroniku), nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) ³ , dijabete <i>insipidus</i> nefroġenika
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>		
Komuni ħafna:		astenja
Komuni:	uġiġħ, astenja	

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

² L-anemija kienet komuni u t-telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni ħafna meta emtricitabine ngħata f'pazjenti pedjatriċi.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indeboliment renali

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

Acidożi lattika

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

Parametri metabolici

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

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

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

Osteonekrozi

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

Popolazzjoni pedjatrika

Evalwazzjoni tar-reazzjonijiet avversi marbuta ma' emtricitabine hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba minn tliet studji pedjatriċi (n = 169) fejn pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV li qatt ma kienu

ħadu kura qabel (n = 123) u daww b'esperjenza bil-kura bejn l-etajiet ta' 4 xhur sa 18-il sena kienu ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra. Minbarra r-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-adulti, anemija (9.5%) u telf ta' kulur tal-ġilda (31.8%) ġew osservati fi frekwenza aktar komuni fil-provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi milli f'adulti (ara sezzjoni 4.8, *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi*).

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Individwi b'indeboliment renali

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat fi kwalunkwe adulti b'indeboliment renali li jkun qegħ jirċievu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-użu ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mhuwiex rakkomandat f'individwi li għadhom m'għalqux it-18-il sena b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Pazjenti infettati kemm bl-HIV/HSV jew bl-HCV

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

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

F'pazjenti infettati bl-HBV, seħħet evidenza klinika u tal-laboratorju ta' epatite wara t-twaqqif tal-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportat 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 imnizżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

Attività antivirali *in vitro*

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

Reżistenza

In vitro

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

Trattament in vivo tal-HIV-1

Fi studju kliniku *open-label* u *randomised* (GS-01-934) f'pazjenti li qatt ma' kienu ngħataw medicini antiretrovirali qabel, il-*genotyping* sar fuq iżolati HIV-1 tal-plażma fuq il-pazjenti kollha li kien

ikkonfermat li kelli RNA tal-HIV ta' > 400 kopja/mL f'gimghat 48, 96 jew 144, jew fiż-żmien tat-twaqqif bikri tal-medicina. Minn gimgha 144:

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

Profilassi ta' qabel l-esponiment in vivo

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

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

Dejta klinika

Trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1

Fi studju kliniku *open-label* u *randomised* (GS-01-934), pazjenti adulti infettati bl-HIV-1 li qatt ma' kienu ngħataw medicini antiretrovirali qabel irċievew jew kors ta' darba kuljum ta' emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz (n=255), jew kumbinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine mogħti darbtejn kuljum, u efavirenz mogħti darba kuljum (n=254). Il-pazjenti fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil ingħataw emtricitabine/tenofovir disoproxil u efavirenz minn gimgha 96 sa gimgha 144. Fil-linja bażi, il-gruppi *randomised* kelli medjan simili ta' l-RNA tal-HIV-1 tal-plażma (5.02 u 5.00 log₁₀ kopja/mL) u ta' l-ghadd tas-CD4 (233 u 241 ċelluli/mm³). Ir-riżultat aħhari ta' l-effikaċja primarja għal dan l-istudju kien li ġew ottenuti u miżmuma konċentrazzjonijiet ikkonfermati tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 kopja/mL fuq perjodu ta' 48 gimgha. L-analiżi ta' l-effikaċja sekondarja fuq perjodu ta' 144 gimgha kienet tinkludi l-proporzjon ta' pazjenti b'konċentrazzjonijiet tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 jew < 50 kopja/mL, u l-bidla mil-linja bażi fl-ghadd ta' ċelluli tas-CD4.

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

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

	GS-01-934 Kura għal 48 gimgha	GS-01-934 Kura għal 144 gimgha
--	----------------------------------	-----------------------------------

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

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

** Il-valur p ibbażat fuq it-Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat għal-linja baži ta' l-ghadd tač-ċelluli CD4 TLOVR=Hin sa nuqqas ta' respons viroloġiku

a: Test ta' Van Elteren

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

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

Profilassi ta' qabel l-esponiment

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

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

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 1251)
Età (Snin), Medja (SD)	27 (8.5)	27 (8.6)
Razza, N (%)		
Amerikani Suwed/Afro-Amerikani	97 (8)	117 (9)
Bojod	208 (17)	223 (18)
Imhalltin/Ohrajn	878 (70)	849 (68)
Asjatiċi	65 (5)	62 (5)
Etniċità Ispanika/Latina, N (%)	906 (73)	900 (72)
Fattori ta' Riskju Sesswali fl-Iskrinjar		
Numru ta' Sieħba fit-12-il Ġimgħa ta' Qabel, Medja (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI fit-12-il Ġimgħa ta' Qabel, N (%)	753 (60)	732 (59)

URAI ma' Sieheb bl-HIV+ (jew stat mhux maghruf fis-6 Xhur ta' Qabel, N (%))	1009 (81)	992 (79)
Involuti f'Sess Transazzjonali fl-Ahhar 6 Xhur, N (%)	510 (41)	517 (41)
Sieheb Maghruf li Ghandu l-HIV+ fl-Ahhar 6 Xhur, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreattività tas-Sifilide, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infezzjoni tat-Tip 2 tal-Virus tas-Serum Herpes Simplex, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Pozittiv ghal Esterase Lewkoċiti fl-Awrina, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = att sesswali anali riċettiv u mhux protett

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 1579)
Età (Snin), Medjana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sess, N (%)			

Raġel	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Mara	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Karatteristiċi Prinċipali tal-Koppja, N (%) jew Medjana (Q1, Q3)			
Miżżewweġ mas-sieheb tal-istudju	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Ilu snin jgħix mas-sieheb tal-istudju	7.1 (3.0, 14.0)	7.0 (3.0, 13.5)	7.1 (3.0, 14.0)
Ilu snin jaf bl-istat diskordanti	0.4 (0.1, 2.0)	0.5 (0.1, 2.0)	0.4 (0.1, 2.0)

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal taht l-età ta' 12-il sena ma ġewx determinati s'issa.

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

Ma sarux studji kliniċi bi emtricitabine/tenofovir disoproxil fil-popolazzjoni pedjatrika b'infezzjoni bl-HIV-1.

L-effikaċja u s-sigurtà klinika ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil ġew stabbiliti minn studji li saru b'emtricitabine u tenofovir disoproxil meta ngħataw bħala sustanzi waħedhom.

Studji b'emtricitabine

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

Studji b'tenofovir disoproxil

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

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

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

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

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

Profilassi ta' qabel l-esponent fil-popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi 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 medja ta' 307 mL/min. Wara l-ġhoti

mill-halq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat. Tenofovir jitneħħa mill-ġisem prinċipalment mill-kliwi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b'madwar 70-80% tad-doża titneħħa mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ġhoti minn ġol-vina. It-tneħħija apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' madwar 307 mL/min. It-tneħħija mill-kliwi giet stmata li hi madwar 210 mL/min, li huwa iżjed mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittiehed mill-halq il-*half life* ta' l-eliminazzjoni ta' tenofovir hi ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

Anzjani

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

Sess

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

Etniċità

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Indeboliment renali

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

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

3,064 (30%) ng•h/mL, 6,009 (42%) ng•h/mL u 15,985 (45%) ng•h/mL f'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, rispettivament.

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

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

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

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' ġewx studjati f'individwi b'indeboliment epatiku.

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

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

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

Emtricitabine

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

Tenofovir disoproxil

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

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

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

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

Kumbinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Pregelatinized starch
Croscarmellose sodium
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Sodium stearyl fumarate
Stearic acid

Kisja b'rita

Hypromellose 5 cp
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Skadenza wara li jinfetaħ il-flixkun l-ewwel darba: xahrejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Folji

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C
Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

Flixxun HDPE

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm il-flixxun magħluq sew sabiex tippoteġi mill-umdità u d-dawl.

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

Folji

OPA/Alu/PE+DES/ - Folji tal-aluminju

Daqs tal-pakkett: 28, 84 pillola miksija b'rita u 28 x 1 pillola miksija b'rita.

Flixxun HDPE

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'ghatu rezistenti għat-tbagħbis mit-tfal tal-polypropylene b'gel dessikant tas-silika integrat.

Daqs tal-pakkett: 30 pillola miksija b'rita (1 x 30) u 90 pillola miksija b'rita (3 x 30).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

Folji

EU/1/16/1151/001 - 28 pillola miksija b'rita

EU/1/16/1151/003 - 84 pillola miksija b'rita

EU/1/16/1151/005 - 28 x 1 pillola miksija b'rita

Flixxun

EU/1/16/1151/002 - 30 pillola miksija b'rita

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) pillola miksija b'rita

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Dicembru 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 15 ta' Settembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Il-Ġermanja

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

• Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka f'adulti u adolexxenti għal PrEP jingħataw pakkett edukattiv għat-tobba li fih is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u opuskuolu edukattiv xieraq, kif mogħti fid-dettall hawn taħt:

- Opuskolu edukattiv dwar PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti bit-titolu ‘Tagħrif Importanti dwar is-Sigurtà għal Dawk li Jagħtu r-Riċetti Dwar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għal Indikazzjoni ta’ Profilassi ta’ Qabel l-Esponiment (PrEP)’
- Lista ta’ Kontroll għall-PrEP għal dawk li jagħtu r-riċetti
- Opuskolu edukattiv dwar PrEP għall-individwu f’riskju bit-titolu ‘Tagħrif Importanti Dwar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għat-Tnaqqis tar-Riskju li tiegħu Infezzjoni tal-Virus ta’ l-immunodefiċjenza Uman (HIV)’
- Skeda ta’ tfakkir għal PrEP

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

- Nota ta’ tfakkir dwar it-tagħrif prinċipali dwar is-sigurtà li jirrigwarda l-użu ta’ Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għal PrEP f’adulti u adolexxenti
- Nota ta’ tfakkir dwar il-fatturi li jgħinu jidentifikaw individwi f’riskju għoli li jiehdu l-HIV-1
- Nota ta’ tfakkir dwar ir-riskju li tiġi żviluppata reżistenza għall-medicina tal-HIV-1 f’individwi infettati bl-HIV-1 mhux dijanjostikati
- Jipprovd i tagħrif dwar is-sigurtà dwar l-aderenza, l-ittestjar għall-HIV, l-istat tal-kliewi, tal-għadam u tal-HBV.

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

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

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

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

Skeda ta’ tfakkir għal PrEP għall-individwu f’riskju (li jrid jingħata mill-HCP):

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA KARTUNA TA' BARRA/ghal folji u fliexken

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate, jew 136 mg ta' tenofovir).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

ghal folji:

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita

ghal fliexken:

30 pillola miksija b'rita

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

ghal fliexken

L-iskadenza wara li jinfetaħ il-flixxkun l-ewwel darba: xahrejn.
Data tal-ftuh: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

għal folji:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

għal fliexken:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

għal folji:

28 pillola miksija b'rita: EU/1/16/1151/001
84 pillola miksija b'rita: EU/1/16/1151/003
28 x 1 pillola miksija b'rita: EU/1/16/1151/005

għal fliexken:

30 pillola miksija b'rita: EU/1/16/1151/002
90 (3 x 30) pillola miksija b'rita: EU/1/16/1151/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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 (OPA/Alu/PE+DES/ - Folji tal-aluminju)

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

KRKA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita
emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate, jew 136 mg ta' tenofovir).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose monohydrate.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

EXP

L-iskadenza wara li jinfetħ il-flixkun l-ewwel darba: xahrejn.

Data tal-ftuh: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

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-pazjent

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u għalxiex jintuza

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

→ Jekk dan japplika ghalik, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Qabel tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jgħin biss inaqas ir-riskju tiegħek li tiehu l-HIV **qabel** tiġi infettat.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Waqt li qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV:

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

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

Waqt li qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka biex tittratta HIV jew biex tnaqqas ir-riskju li tiehu HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jaffettwa l-kliewi tieghek.** Qabel u waqt it-trattament, it-tabib tieghek jista' jordna testijiet tad-demmi biex ikejjel il-funzjoni tal-kliewi. Għid lit-tabib tieghek jekk għandek marda tal-kliewi, jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka m'għandux jingħata lil adolexxenti bi problemi eżistenti tal-kliewi. Jekk għandek problemi bil-kliewi, it-tabib tieghek jista' jagħtik parir biex tieqaf tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jew, jekk diġà għandek l-HIV, biex tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inqas frekwentement. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mhuwiex rakkomandat jekk għandek mard sever tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijalizi.
- **Kellem lit-tabib tieghek jekk inti tbat minn osteoporozzi, għandek passat mediku ta' ksur tal-għadam jew jekk għandek problemi fl-għadam tieghek.**

Problemi fl-għadam (jidhru bħala wġiġ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jsejtnu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondari possibbli*). Għid lit-tabib tieghek jekk ikollok uġiġ fl-għadam jew ksur.

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

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

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

Tfal u adolexxenti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mhuwiex għall-użu fi tfal taħt it-12-il sena.

Mediċini oħra u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Jekk tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ma' mediċini ohra li jistghu jaghmlu hsara lill-kliewi tieghek: b'mod speċjali hu importanti li tgħid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini, li jinkludu

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

Jekk qed tiehu mediċina antivirali ohra msejha inibitur tal-protease biex tittratta l-HIV, it-tabib tieghek jista' jagħmillek testijiet tad-demmi biex jimmonitorja mill-qrib il-funzjoni tal-kliewi tieghek.

Hu importanti wkoll li tgħid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir biex tittratta infezzjoni bl-epatite C.

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

→ **Għid lit-tabib tieghek** jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-mediċini. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ma' ikel u xorb

- Kull meta possibbli Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għandu jittiehed mal-ikel.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-mediċina.

Jekk haadt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demmi u testijiet dijanjostiċi ohra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tieghek. Fi tfal li ommhom haadt 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 disoproxil Krka.** Dan għaliex is-sustanzi attivi f'din il-mediċina jgħaddu għalib tas-sider uman.
- It-treddigh mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-għalib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tieghek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tiehu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, **m'ghandekx** issuq jew tagħmel użu minn għodda jew tħaddem magni.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih lactose

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih sodium

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

3. Kif għandek tiegħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka biex tittratta l-HIV hija:

- **Adulti:** pillola waħda kuljum kull meta possibbli mal-ikel.
- **Adolexxenti li għandhom bejn it-12-il sena u li għadhom m'għalqux it-18-il sena u li jiżnu tal-inqas 35 kg:** pillola waħda kuljum, kull meta possibbli mal-ikel.

Id-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sabiex jitnaqqas ir-riskju li wiehed jiegħu HIV hija:

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

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

- **Dejjem hu d-doża rakkomandata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruhek li l-mediċina tkun effettiva b'mod shih, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa reżistenza għat-trattament. Tibdilx id-doża jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.
- **Jekk qed tiġi ttrattat għall-infezzjoni tal-HIV** it-tabib tiegħek ser jippreskrivi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra. Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif għall-pazjenti tal -antiretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tiegħu dawk il-mediċini.
- **Jekk inti qed tiegħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka biex tnaqqas ir-riskju li tiegħu l-HIV**, hu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka kuljum, mhux biss meta taħseb li kont f'riskju li tiegħu infezzjoni tal-HIV.

Staqsijet lit-tabib tiegħek jekk għandek kwalunkwe mistoqsijiet dwar kif tevita li tiegħu l-HIV jew tipprevjeni li tagħti l-HIV lil persuni oħra.

Jekk tiegħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiegħu iktar mid-doża rakkomandata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixxun tal-pilloli miegħek halli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu d-doża

Huwa importanti li ma tinsix tiehu ebda doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun hadt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, hu pillola oħra. M'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun hadt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Jekk tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV, li tieqaf tiehu l-pilloli jista' jnaqqas l-effettività tat-terapija kontra l-HIV rakkomandata mit-tabib tiegħek.**
- **Jekk qed tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka biex tnaqqas ir-riskju li tiehu l-HIV,** tiqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jew tinsa tiehu xi doża. Jekk tieqaf tuża Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, jew tinsa tiehu xi doži, dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li tiehu infezzjoni tal-HIV.

→ **Tieqafx tiehu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.**
- **Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B,** hu partikularment importanti li ma twaqqafx it-trattament tiegħek bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-aġħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.

→ **Għid lit-tabib tiegħek immedjament** dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċja ma' l-epatite B.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji possibbli:

- **Aċidożi lattika** (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demm) hu effett sekondarju rari iżda potenzjalment ta' theddida għall-ħajja. L-aċidożi lattika sseħħ aktar frekwentement fin-nisa, b'mod partikulari jekk għandhom piż żejjed, u f'persuni b'mard tal-fwied. Dawn li ġejjin jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
 - nifs qawwi u mghaġġel
 - nġhas
 - thossok imdardar (nawseja), tibda tirremetti (rimettar)

- wġiġh fl-istonku

→ **Jekk tahseb li ghandek l-aċidożi lattika, fittex għajnuna medika minnufih.**

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'ċertu pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) u storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi (infezzjonijiet li jseħħu f'persuni b'sistema immunitarja dgħajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti jistgħu jseħħu immedjatament wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jippermetti l-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti mingħajr ebda sintomu ovvjju.
- **Disturbi awtoimmuni,** meta s-sistema immunitarja tattakka t-tessuti b'saħħithom tal-ġisem, dawn jistgħu jseħħu anke wara li tibda tiegħu mediċini biex tittratta infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu ta' trattament. Oqgħod attent għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal:
 - dgħufija fil-muskoli
 - dgħufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u li timxi l-fuq lejn it-tronk tal-ġisem
 - palpatazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva

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

Effetti sekondarji possibbli:

Effetti sekondarji komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- uġiġh ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni fil-frixa
- nefha fil-wiċċ, xofftejn, ilsien jew griżmejn
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor)
- kollass tal-muskoli, uġiġh jew dgħufija fil-muskoli li jistgħu jseħħu minhabba ħsara liċ-ċelluli

tubuli tal-kliewi

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji rari

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

- Aċidożi lattika (ara *Effetti sekondarji serji possibbli*)
- fwied xahmi
- sfurija fil-ġilda jew l-ġhajnejn, ħakk, jew uġigh ta' żaqk ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- infjammazzjoni tal-kliewi, tghaddi ħafna awrina u thossok bil-ghatx, falliment tal-kliewi, ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- trattib tal-ghadam (b'uġigh fl-ghadam li kultant jirriżulta fi ksur)
- uġigh fid-dahar ikkawżat minn problemi fil-kliewi

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

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

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

- **Problemi tal-ghadam.** Ċertu pazjenti li jiehdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam msejha *osteonekrozi* (mewt tat-tessut tal-ghadam ikkawżat minn telf tal-provvista tad-demm lill-ghadam). Meta tiehu din it-tip ta' mediċina għal żmien twil, tiehu l-kortikosteroidi, tixrob l-alkohol, iġollok sistema immunitarja dgħajfa, u jkollok piż żejjed, jistgħu jkunu whud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:
 - ebusija fil-ġogi
 - uġigh fil-ġogi (b'mod speċjali tal-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispalla)
 - diffikultà bil-moviment

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

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

Effetti ohra fit-tfal

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Folji

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

Flixxun

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

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

L-iskadenza wara li jinfetaħ il-flixxun l-ewwel darba: xahrejn.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- Is-sustanzi attivi huma emtricitabine u tenofovir disoproxil.
Kull pillola fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300.7 mg ta' tenofovir disoproxil succinate jew 136 mg ta' tenofovir).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: pregelatinized starch, croscarmellose sodium, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium stearyl fumarate, stearic acid.
Il-kisja tal-pillola: hypromellose 5 cP, titanium dioxide (E171), macrogol, indigo carmine aluminium lake (E132). Ara sezzjoni 2 "Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih lactose", "Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih sodium".

Kif jidher Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka huma blu, ovali, mżaqquin fuq żewġ naħat u b'dimensjonijiet ta' 20 mm x 10 mm

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jiġi f'kaxxa tal-kartun ta' 28, 84 pillola miksija b'rita u 28 x 1 pillola miksija b'rita f'folji.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jiġi wkoll fi fliexken ta' 30 pillola, b'għatu reżistenti għat-tbagħbis mit-tfal tal-plastik b' dessikant tas-silika ġel integrat, li jgħin jipproteġi l-pilloli tiegħek. Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartuni ta' barra li fihom flixxun 2 ta' 30 pillola miksija b'rita u 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifatturi:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62

България
KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: +358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

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

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