

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg pilloli miksijsa b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (maleate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 93.6 mg ta' lactose (bħal monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b'rita.

Pillola miksijsa b'rita, ħadra čara, forma ta' kapsula, imżaqqa fuq żewġ naħat, b'daqs ta' 19.80 mm × 9.00 mm, b'“M” imnaqqxa fuq naħha waħda tal-pillola u “ETD” fuq in-naħha l-oħra.

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trattament għal infezzjoni tal-HIV-1:

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan huwa indikat ukoll għat-trattament ta' adolexxenti infettati b'HIV-1, b'rezistenza 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 Mylan 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 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożologija

Trattament jew prevenzjoni tal-HIV fl-adulti: Pillola waħda, darba kuljum.

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.

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

Jekk doža ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil tinqabeż fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittieħed is-soltu, emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jittieħed kemm jista' jkun malajr u l-iskeda tad-dožaġġ normali titkompla. Jekk doža ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil tinqabeż b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-ħin għad-doža li jmiss, id-doža maqbuża ma għandhiex tittieħed u għandha titkompla l-iskeda tad-dožaġġ tas-soltu.

Jekk iseħħi rimettar fi żmien siegħa minn meta jkun ittieħed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, għandha tittieħed pillola oħra. Jekk iseħħi rimettar iktar minn siegħa wara li jkun ittieħed Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan m'għandhiex tittieħed it-tieni doža.

Popolazzjonijiet specjali

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

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

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

Tabella 1: Doži rakkomandati f'individwi b'indeboliment tal-kliewi

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

Pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi:

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

Indeboliment epatiku:

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

Popolazzjoni pedjatrika:

Is-sigurtà u effikaċja ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal taħt l-età ta' 18-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 Mylan jittieħed mal-ikel.

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

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

Emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat f'pazjenti li ngħataw antiretroviral 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 jinbeda emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux magħruf.

Emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jintuża biss għal profilassi ta' qabel l-esponiment bhala parti minn strategija globali għall-prevenzjoni tal-infezzjoni tal-HIV-1 li tħalli l-użu ta' miżuri ta' prevenzjoni oħrajn tal-HIV-1 (eż. l-użu konsistenti u korrett ta' kondoms, l-għarfiex tal-istat tal-HIV-1, l-itteżżejjar regolari għal infezzjonijiet oħra trasmessi sesswalment).

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

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

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

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

L-importanza tal-aderenza:

L-effettività ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tnaqqis tar-riskju li jittieħed l-HIV-1 hija kkorrelata b'mod b'saħħtu mal-aderenza kif muri mil-livelli tal-mediciċina 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' dožagg ta' kuljum rakkodata ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Pazjenti b'infezzjoni tal-virus tal-epatite B jew C

Pazjenti infettati bl-HIV-1 li għandhom epatite B jew C 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-infezzjoni tal-HIV f'pazjenti koinfettati bil-virus tal-epatite B (HBV) jew bil-virus tal-epatite C (HCV).

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

Fil-każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew C, jekk jogħġgbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali. Ara wkoll taħt *L-użu ma' ledipasvir u sofosbuvir* 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 spċċifikament f'pazjenti b'infezzjoni kronika tal-HBV.

It-twaqqif tat-terapija b'emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti infettati bl-HBV jista' jkun assoċċiat ma' aggravamenti akuti severi tal-epatite. Pazjenti infettati bl-HBV li jwaqqfu it-terapija b'emtricitabine/tenofovir disoproxil għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib b'segwitu kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju mill-inqas għal diversi xħur wara li jitwaqqaf it-trattament. Jekk xieraq, it-tkomplija tat-terapija tal-epatite B tista' tkun rakkodata. F'pazjenti b'marda tal-fwied avvanzata jew ċirroži, it-twaqqif tat-trattament mhux rakkodata għaliex l-aggravament ta' wara t-trattament tal-epatite jista' jwassal għal dikumpensazzjoni 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 għet studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied u l-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieg. Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Fuq il-baži tal-metabolizmu epatiku minimu u r-rotta ta' eliminazzjoni tal-kliewi għal emtricitabine, huwa improbabli li jkun meħtieg aġġustament fid-doża għal emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti infettati bl-HIV-1 b'disfunkzjoni tal-fwied li kienet teżisti minn qabel, inkluż epatite attiva kronika, għandhom frekwenza miżjud ta' abnormalitajiet 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 bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom jiġi kkunsidrati.

Effetti fuq il-kliewi u l-ghadam 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, żieda fil-kreatinina, ipofosfatemija u tubulopatija prossimali (inkluża s-sindrom ta' Fanconi) kienu rrappurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil (ara sejjoni 4.8).

Monitoraġġ tal-kliewi

Qabel ma jinbeda Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV-1 jew għall-użu fil-profilassi ta' qabel l-esponiment, huwa rakkodata li t-tnejħha tal-kreatinina tigi kkalkulata fl-individwi kollha.

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

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

Ara wkoll taħt *L-ghoti flimkien ta' prodotti mediciinali oħra* hawn taħt.

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

Jekk il-phosphate fis-serum huwa $< 1.5 \text{ mg/dL}$ (0.48 mmol/L) jew it-tnejħija tal-kreatinina tonqos għal $< 50 \text{ mL/min}$ fi kwalunkwe pazjent li jingħata emtricitabine/tenofovir disoproxil, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimġħa, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glukożu fid-demm, il-potassium fid-demm u l-glukożu fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatja prossimali). Għandha titqies l-interruzzjoni tat-trattament bi emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti bi tnejħija tal-kreatinina mnaqqsa għal $< 50 \text{ mL/min}$ jew tnaqqis fil-phosphate fis-serum għal $< 1.0 \text{ mg/dL}$ (0.32 mmol/L). L-interruzzjoni tat-trattament bi emtricitabine/tenofovir disoproxil għandha titqies ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliewi meta ma tkun ġiet identifikata l-ebda kawża oħra.

Is-sikurezza tal-kliewi bi emtricitabine/tenofovir disoproxil ġiet studjata biss sa livell limitat ħafna f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'funzjoni tal-kliewi indebolita (tnejħija tal-kreatinina $< 80 \text{ mL/min}$). Aġġustamenti fl-intervall tad-doża huma rakkomandati għal pazjenti infettati bl-HIV-1 bi tnejħija fil-kreatinina ta' 30-49 mL/min (ara sezzjoni 4.2). Dejta limitata ta' studju kliniku tissuġġerixxi li l-intervall imdewwem fid-doża muhuwiex ottimali u jista' jirriżulta f'tossiċità miżjudha u possibbilment rispons mhux adegwat. Barra dan, fi studju kliniku żgħir, sottogrupp ta' pazjenti bi tnejħija ta' kreatinina ta' bejn 50 u 60 mL/min li rċevelo tenofovir disoproxil flimkien ma' emtricitabine kull 24 siegħa kellhom esponent 2-4 darbiet oħla għal tenofovir u aggravament tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, valutazzjoni attenta tal-benefiċċċi u r-riskji hija meħtieġa meta emtricitabine/tenofovir disoproxil jintuża f'pazjenti bi tnejħija tal-kreatinina ta' $< 60 \text{ mL/min}$, u l-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib. Barra dan, ir-rispons kliniku għat-ġaqqa kien id-żebbu minn għad-dan. Għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib f'pazjenti li qed jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil b'intervall imdewwem bejn id-doži. L-užu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnejħija tal-kreatinina ta' $< 30 \text{ mL/min}$) u f'pazjenti li jeħtieġ emodijaliżi għaliex ma jistax jinkiseb it-tnejħija tal-kliewi tagħha. L-interruzzjoni tal-kliewi ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għandha titqies ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliewi meta ma tkun ġiet identifikata l-ebda kawża oħra.

Emtricitabine/tenofovir disoproxil għal PrEP:

Emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'individwi mhux infettati bl-HIV-1 bi tnejħija tal-kreatinina ta' $< 60 \text{ mL/min}$ u għalhekk mhux rakkomandat ghall-użu f'din il-popolazzjoni. Jekk il-phosphate fis-serum huwa $< 1.5 \text{ mg/dL}$ (0.48 mmol/L) jew it-tnejħija tal-kreatinina tonqos għal $< 60 \text{ mL/min}$ fi kwalunkwe individwu li jirċievi emtricitabine/tenofovir disoproxil għal profilassi ta' qabel l-esponent, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimġħa, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glukożu fid-demm, il-potassium fid-demm u l-konċentrazzjoni ta' glukożu fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatja prossimali). Għandha titqies l-interruzzjoni tal-užu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil f'individwi li t-tnejħija tal-kreatinina tagħħid tkun naqset għal $< 60 \text{ mL/min}$ jew bi tnaqqis fil-phosphate fis-serum għal $< 1.0 \text{ mg/dL}$ (0.32 mmol/L). L-interruzzjoni tal-užu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għandha titqies ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliewi meta ma tkun ġiet identifikata l-ebda kawża oħra.

Effetti fuq l-ghadam

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

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

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

Trattament tal-infezzjoni bl-HIV-1:

Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimġha (GS-99-903) li qabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti li qatt ma nghataw antiretroviral qabel, tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinsla tad-dahar kien osservat fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinsla tad-dahar u bidliet fil-bijomarkaturi tal-ġħadam mil-linjal baži kien ikbar b'mod sinifikanti fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil f'ġimġha 144. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kien ikbar b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa ġimġha 96. Madankollu, ma kien hemm l-ebda riskju miżjud ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-ġħadam klinikament sinifikanti wara 144 ġimġha f'dan l-istudju.

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

Profilassi ta' qabel l-esponiment

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

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

Hemm incertezzi marbuta mal-effetti fit-tul fuq il-kliewi u l-ġħadam ta' tenofovir disoproxil matul it-trattament tal-infezzjoni bl-HIV-1 fil-popolazzjoni pedjatrika u dwar l-effetti fit-tul fuq il-kliewi u l-ġħadam ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil meta jintuża għal profilassi ta' qabel l-esponiment f'adolexxenti mhux infettati (ara sezzjoni 5.1). Barra minn hekk, ir-riversibilità ta' tosсиċità 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 rakkmandant approċċ multidixxiplinarju sabiex jiġi evalwat il-bilanċ tal-benefiċċju/riskju tal-użu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV01 jew għal profilassi ta' qabel l-esponiment, tittieħed 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/tenofovir disoproxil għal profilassi ta' qabel l-esponiment, l-individwi għandhom jiġi 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-ġħadam b'użu fit-tul ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Effetti fuq il-kliewi

Reazzjonijiet avversi fuq il-kliewi konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali gew 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-tnejħħija tal-kreatinina u l-fosfat fis-serum) għandha tiġi evalwata qabel il-bidu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil 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).

Gestjoni 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, il-funzjoni renali għandha tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, 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 ghall-waqfien tal-użu ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil. Il-waqfien tal-użu ta' Emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi kkunsidrat ukoll f'każ ta' funzjoni renali progressiva li tmur għall-agħar, meta l-ebda kawża oħra ma tkun għiet identifikata.

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

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Effetti tal-ghadam

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

Jekk jiġu osservati jew issuspettati anormalitajiet tal-ghadam 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 metabolici

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

Disfunzjoni mitokondrijali wara esponimenti *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-tweliż għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominant l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewleni li kienu rrappurtati huma disturbi ematoloġiči (anemija, newrotropenja), u disturbi fil-metabolizmu (iperlaktejtima, iperlajpejżim). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kieni transitorji. Disturbi newroloġiči li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiči jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġi kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniči severi ta' etjologija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġiči. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaftettwaw ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretroviral f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

Sindromu tar-Riattivazzjoni Immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defičjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patogeni opportunistici asintomatici jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniči serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bhal dawn kien osservati matul l-ewwel fit-ġimħat jew xhur mill-bidu ta' CART. Ezempji rilevanti huma retinite citomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali generalizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġu evalwat u t-trattament jinbeda meta meħtieg. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves) gew irrapportati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

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

Infezzjonijiet opportunistici

Pazjenti infettati bl-HIV-1 li jirċievu emtricitabine/tenofovir disoproxil jew kwalunkwe terapija antiretroviral oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistici u kumplikazzjonijiet oħra tal-infezzjoni tal-HIV, u għalhekk għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn toħha esperenzjati fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

Osteonekroži

Għalkemm l-etjologija hi kkunsidrata li tkun ġejja minn ħafna fatturi (li jinkludi l-użu ta' kortikosterojdi, konsum ta' l-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi oħla tal-piż tal-ġisem), kien rrapportati każijiet ta' osteonekroži partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avvanzat u/jew esponent fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom uġiġ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

L-ġhoti flimkien ta' prodotti medicinali oħra

Emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għandux jintuża jekk qed jintuża fl-istess hin jew reċentement intuża prodott medicinali nefrotossiku (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-użu flimkien ma' aġenti nefrotossici ma jistax jiġi evitat, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata kull ġimħa.

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

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

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

L-užu ma' ledipasvir u sofosbuvir, sofosbuvir u velpatasvir jew sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir

L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir intwera li jžid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plažma, b'mod specjali meta jintuża flimkien ma' kors kontra l HIV li jinkludi tenofovir disoproxil u aġent li jžid 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 jžid l-effett farmakokinetiku għadha ma ġietx stabilita. Ir-riskji u l-benefiċċċi potenzjali assoċċjati mal-ghoti flimkien għandhom jiġi kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni tal-kliewi. Pazjenti li jingħataw ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir flimkien ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease tal-HIV msahħa għandhom ikunu mmonitorati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine:

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

Terapija ta' nucleosides tripli

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' falliment virologiku u tal-iżvilupp ta' rezistenza fi stadju bikri f'pazjenti infettati bl-HIV-1 meta tenofovir disoproxil kien mogħti flimkien ma' lamivudine u abacavir kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bhala 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 jingħata ma' tielet analogu tan-nucleosides.

Anzjani

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

Eċċipjenti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza ghall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott medicinali.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Minħabba li l-pilloli kombinati b'doża fissa ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fihom emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li ġiet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' sseħħ bil-kombinazzjoni b'doża fissa. Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Il-farmakokinetiči fl-istat fiss ta' emtricitabine u tenofovir ma kienux affettwati meta emtricitabine u tenofovir disoproxil ngħataw flimkien meta mqabbla mal-prodott medicinali meta ngħataw weħedhom.

Studji *in vitro* u kliniči dwar interazzjonijiet farmakokinetiči wrew li l-potenzjal għall-interazzjoni medjati minn CYP450 li jinvolvu emtricitabine u tenofovir disoproxil ma' prodotti medicinali oħrajn hija baxxa.

L-užu fl-istess hin mhuwiex rakkomanda

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

Didanosine: L-ghoti ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine mhuwiex rakkommandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 2).

Prodotti medicinali eliminati mill-kliewi: Minħabba li emtricitabine u tenofovir huma primarjament eliminati mill-kliewi, l-ghoti ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti medicinali li jingħataw flimkien.

L-užu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' jew fi żmien qasir minn meta jkun ittieħed 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 oħra

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

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn emtricitabine/tenofovir disoproxil u l-komponent(i) individuali tiegħu u prodotti medicinali oħra

Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiči	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunkfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (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 rakkommandat. Iż-żieda fl-esponenti ta' tenofovir tista' ssahħha effetti 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' għietx studjata.	

Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ effetti 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' għietx studjata.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 għal ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 għal ↑ 66)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħaħ effetti 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' għietx studjata.	
NRTIs		
Didanosine/Tenofovir disoproxil	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	L-ghoti ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine mħuwiex 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 acidoži lattika li kultant kien fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-ghadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minħabba interazzjoni intraċċellulari li żżid didanosine fosforilat (jiġifieri attiv). Dożagg imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment virologiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kien ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għietx studjata.	

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
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 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		
Aġġenti 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 ma għandhomx jingħataw fl-istess hin (ara sezzjoni 4.4).

Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sustanzi antivirali tal-virus tal-Epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 sa ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 sa ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 sa ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 sa ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 sa ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 sa ↑ 64)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 sa ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 sa ↑ 57)</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbji renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofosbuvir u potenzzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma ġietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tīgħi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi jekk alternattivi ohra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutiči	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 sa ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 sa ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 sa ↑ 63)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 sa ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 sa ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 sa ↑ 70)</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjoni ta' tenofovir fil-plažma 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 għietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi jekk alternattivi oħra ma jkunux disponibbli (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 sa ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 sa ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 sa ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 sa ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 sa ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 sa ↑ 197)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ħoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 sa ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 sa ↑ 110)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssalhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutiči	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ħoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 sa ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 sa ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 sa ↑ 126)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieg. 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).</p>

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

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ħoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 sa ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 sa ↓ 29)</p> <p>GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 sa ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 sa ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 sa ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 sa ↑ 59)</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ħot il-istess ħin 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 ġietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitora għej-żejt frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max} , C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ħoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 sa ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 sa ↓ 29)</p> <p>GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 sa ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 sa ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 sa ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-ħot il-istess ħin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' għix stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitora gg-frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 sa ↑ 48)</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 sa ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 sa ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 sa ↑ 79)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutiči	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ħoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 sa ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 sa ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 sa ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 sa ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 sa ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 sa ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 sa ↑ 143)</p>	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efvirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efvirenz mhux rakkomandat.

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 sa ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 sa ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 sa ↑ 92)</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Prodott medicinali skont l-oqsma terapeutiči	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma li tirriżulta mill-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 ġietx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi wżata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 sa ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 sa ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 sa ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat.
Ribavirin/Tenofovir disoproxil	<p>Ribavirin: AUC: ↑ 26% (↑ 20 sa ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 sa ↑ 1) C_{min}: NC</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' ribavirin mhu meħtieġ.
Aġenti antivirali ghall-virus tal-herpes		
Famciclovir/Emtricitabine	<p>Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 sa ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 sa ↑ 11) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↓ 7% (↓ 13 sa ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 sa ↑ 1) C_{min}: NC</p>	L-ebda aġġustament fid-doża ta' famciclovir mhu meħtieġ.

Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kufidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antimikobatterjali		
Rifampicin /Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 sa ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 sa ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 sa ↓ 9)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
KONTRACETTIVI ORALI		
Norgestimate/Ethinyl oestradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimate: AUC: ↓ 4% (↓ 32 sa ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 sa ↑ 24) C _{min} : NC Ethinyl oestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 sa ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 sa ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 sa ↑ 6)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' norgestimate/ethinyl oestradiol mhu meħtieġ.
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabine	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 sa ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 sa ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabine: AUC: ↓ 5% (↓ 9 sa ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 sa ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 sa ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 sa ↑ 27) C _{min} : NC	L-edba aġġustament fid-doża ta' tacrolimus mhu meħtieġ.

Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiči	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' emtricitabine/tenofovir disoproxil (emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<i>ANALGEZIČI NARKOTIČI</i>		
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 meħtieġ.

NC = mhux ikkalkulat (not calculated).

N/A – mhux applikabbli

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Tqala

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

Treddiġħ

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 m'għandux jintuża waqt it-treddiġħ.

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, individwi għandhom jiġu infurmati li l-isturdament kien irrapportat 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 bhala 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* (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 antiretroviralı oħra.

Profilassi ta' qabel l-esponiment: L-ebda reazzjoni avversa ġdida għal emtricitabine/tenofovir disoproxil ma kienet identifikata minn żewġ studji *randomised*, bi plaċebo bhala kontroll (iPrEx, Partners PrEP) li fihom 2,830 adult mhux infettati bl-HIV-1 ingħata emtricitabine/tenofovir disoproxil darba kuljum għal profilassi ta' qabel l-esponiment. Il-pazjenti kienu segwiti għal żmien medjan ta' 71 ġimħa u 87 ġimħa, rispettivament. Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti rrappurtata fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil fl-istudju iPrEx kienet uġiġi ta' ras (1%).

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi kkunsidrati li kienu mill-inqas possibbilment relatati mat-trattament bil-komponenti ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil, li dehru fi studju kliniku u mill-esperjenza miksuba wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq f'pazjenti infettati bl-HIV-1, huma elenkat f'Tabella 3, hawn taħt, 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 deskrittii bhala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa < 1/10), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa < 1/100) jew rari ($\geq 1/10,000$ sa < 1/1,000).

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

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>		
Komuni:	newtropenia	
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:	iperġlicemija, ipertrigliceridimija	
Mhux komuni:		ipokalimja ¹
Rari:		aċidozi lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni:	nuqqas ta' rqad, holm anormali	
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>		
Komuni ħafna:	uġiġi ta' ras	sturdament
Komuni:	sturdament	uġiġi ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>		
Komuni ħafna:	dijarea, tqalligh	dijarea, rimettar, tqalligh
Komuni:	amylase għoli li jinkludi amylase pankreatika għolja, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġiġi addominali, dispepsja	uġiġi addominali, nefha addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:		pankreatite

Frekwenza	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<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:		stejatoži epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>		
Komuni ħafna:	raxx	
Komuni:	raxx vesikulobullożu, raxx bil-ponot, raxx makulari bl-imfaset, raxx, ħakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) ²	
Mħux komuni:	anġjoedema ³	
Rari:		anġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>		
Komuni ħafna:	creatine kinase għolja	
Mħux komuni:		rabdomijolosi ¹ , dghjufija fil-muskoli ¹
Rari:		osteomalacia (li tidher bħala wqigh fl-ghadu u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal-ksur) ^{1,3} , mijopatja ¹
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</i>		
Mħux komuni:		żieda fil-kreatinina, proteinuria, tubulopatija renali prossimali li jinkludi s-sindromu ta' Fanconi
Rari:		kollass tal-kliewi (akut u kroniku), nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizziali akuta) ³ , dijabeto <i>insipidus</i> nefrogenika
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>		
Komuni ħafna:		astenja
Komuni:	uġiġħ, astenja	

¹ Din ir-reazzjoni avversa tista' sseħħi 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 nghata f' pazjenti pedjatriċi.

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

Deskrizzjoni ta' reazzjoni avversi magħżula

Indeboliment renali: Billi emtricitabine/tenofovir disoproxil jista' jikkawża īxsara renali, il-monitora ggħi tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret ghall-ahjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti infettati bl-HIV-1, tnaqqis fit-tnejħha 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-linjal bażi, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti

medicinali 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).

Aċidoži lattika: Kienu rrappurtati każijiet ta' aċidoži lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippredisponu bħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jircievu medicini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidoži lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidoži lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inkluži riżultati fatali.

Parametri metabolici: Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdied 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' sseħħi reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet opportunističi asintomatici jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xħur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekroži: Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekroži, partikularment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju li huma magħrufa b'mod ġenerali, mard ta' l-HIV li jkun fi stadju avvanzat 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 hadu kura qabel (n = 123) u dawk b'esperjenza bil-kura bejn l-etajiet ta' 4 xħur sa 18-il sena kienu ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' sustanzi antriretrovirali oħra. Minbarra r-reazzjonijiet avversi rrappurtati fl-adulti, anemja (9.5%) u telf ta' kulur tal-ġilda (31.8%) ġew osservati fi frekwenza aktar komuni fil-provi kliniči 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 rċevew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew plaċebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' sustanzi antriretrovirali oħra għal 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċevew trattament b'tenofovir disoproxil kien konsistenti ma' dawk osservati fl-istudji kliniči ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8, *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1*).

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

Fl-istudju GS-US-104-0352, 89 pazjent pedjatriku infettati bl-HIV-1 b'eta medjana ta' 7 snin (firxa bejn sentejn sa 15-il sena) kienu esposti għal tenofovir disoproxil għal medjan ta' 331 ġimgħa. Tmienja mid-89 pazjent (9.0%) waqqfu l-mediċina tal-istudju minħabba avvenimenti avversi renali. Humes individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi, 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 esperenzaw tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat waqt it-terapija li tjieb wara li tenofovir disoproxil twaqqaf.

Popolazzjonijiet specjali oħrajn

Individwi b'indeboliment renali: Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossicità renali, monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu rakkomandat fi kwalunkwe individwu b'indeboliment renali li huwa trattat b'emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). L-užu ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'individwi li għadhom m'għalqux it-18-il sena b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doža eċċessiva

Jekk isehħi kaž ta' doža eċċessiva, l-individwu għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossicità (ara sezzjoni 4.8), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieg.

Sa 30% tad-doža ta' emtricitabine u madwar 10% tad-doža ta' tenofovir tista' titneħha permezz ta' dijaliżi tad-demm. Mhx magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijaliżi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet 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) analogu ta' adenosine monophosphate. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir għandhom attivitā li hi speċifika għall-virus ta' l-immunodeficienċja uman (HIV-1 u HIV-2) u l-virus ta' l-epatite B.

Emtricitabine u tenofovir jiġu fosforilati permezz ta' enzimi cellulari biex jifformaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* wrew li kemm emtricitabine u tenofovir jistgħu jkunu fosforilati b'mod shiħi meta kkombinati flimkien fiċ-ċelluli. Emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate jinibxxu kompetitivament 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' tossicità lill-mitokondrija *in vitro* jew *in vivo*.

Attività antivirali *in vitro*

Attività antivirali sinerġistika dehret bil-kombinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir *in vitro*. Židiet ma' l-effetti sinerġistiċi dehru fi studji kombinati ta' emtricitabine flimkien ma' impedituri tal-protease, u ma' 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 minħabba l-iżvilupp tal-mutazzjoni M184V/I b'emtricitabine jew il-mutazzjoni K65R b'tenofovir. Il-viri rezistenti għal emtricitabine bil-mutazzjoni M184V/I kieni *cross-resistant* għal lamivudine, iżda żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir u zidovudine. Il-mutazzjoni K65R tista' ukoll tintgħażel minn abacavir jew didanosine u tikkawża tnaqqis fis-sensittività għal dawn il-mediċini flimkien ma' lamivudine, emtricitabine u tenofovir. Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti bl-HIV-1 bil-mutazzjoni K65R. Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'*HIV-1 reverse transcriptase* intgħażlet minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, lamivudine u tenofovir. L-HIV-1 li kellha 3 mutazzjonijiet assoċċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) jew aktar li kieni 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' kieni ngħataw mediċini antiretroviral qabel, il-*genotyping* sar fuq iżolati HIV-1 tal-plażma fuq il-pazjenti kollha li kien ikkonfermat li kellhom RNA tal-HIV ta' > 400 kopja/mL f'ġimħat 48, 96 jew 144, jew fiż-żmien tat-twaqqif bikri tal-mediċina. Minn ġimħa 144:

- Il-mutazzjoni M184V/I žviluppat fi 2/19 (10.5%) iżolati analizzati minn pazjenti fil-grupp ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil/efavirenz u f' 10/29 (34.5%) iżolati analizzati fil-grupp ta' lamivudine/zidovudine/efavirenz (valur p ta' < 0.05, it-Test ta' Fisher Exact 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, žviluppat 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 komparativ.

Profilassi ta' qabel l-esponiment in vivo: Kampjuni tal-plażma minn 2 studji klinici ta' individwi mhux infettati bl-HIV-1, iPrEx u Partners PrEP, kieni analizzati għal 4 varjanti tal-HIV-1 li jesprimu sostituzzjonijiet tal-aċċidi amminiċi (jigħifieri K65R, K70E, M184V, u M184I) li potenzjalment jikkonferixxu reżistenza għal tenofovir jew emtricitabine. Fl-istudju kliniku iPrEx, l-ebda wieħed mill-varjanti tal-HIV-1 li jesprimu K65R, K70E, M184V, jew M184I ma kieni skoperti fiż-żmien tas-serokonverżjoni fost individwi li infettaw ruħħom bl-HIV-1 wara li rregistraw fl-istudju. Fi 3 minn 10 individwi li kellhom infezzjoni akuta tal-HIV meta rregistraw fl-istudju, kieni 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 kieni skoperti fiż-żmien tas-serokonverżjoni fost individwi li ġew infettati bl-HIV-1 waqt l-istudju. Fi 2 minn 14-il individwu li kellhom infezzjoni akuta tal-HIV meta rregistraw 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 (assoċċjata mar-reżistenza għal emtricitabine) kienet skoperta fl-HIV ta' 1 minn 3 sugġetti 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 infettati bl-HIV-1 li qatt ma' kieni ngħataw mediċini antiretroviral qabel irċievw jew kors ta' darba

kuljum ta' emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz (n=255), jew kumbinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine mogħti darbejn kuljum, u efavirenz mogħti darba kuljum (n=254). Il-pazjenti fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil ingħataw emtricitabine/tenofovir disoproxil u efavirenz minn ġimġha 96 sa ġimġha 144. Fil-linja baži, il-gruppi *randomised* kellhom medjan simili ta' 1-RNA tal-HIV-1 tal-plažma (5.02 u 5.00 log₁₀ kopja/mL) u ta' 1- għadd tas-CD4 (233 u 241 ċelluli/mm³). Ir-riżultat aħħari ta' l-effikaċja primarja għal dan l-istudju kien li ġew ottenuti u miżmura it-twettiq u l-manutenzjoni ta' konċentrazzjonijiet ikkonfermati tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 kopja/mL fuq perjodu ta' 48 ġimġha. L-analiżi ta' l-effikaċja sekondarja fuq perjodu ta' 144 ġimġha kienet tħinkludi l-proporzjon ta' pazjenti b'konċentrazzjonijiet tal-RNA tal-HIV-1 ta' < 400 jew < 50 kopja/mL, u l-bidla mil-linja baži fl-ghadd taċ-ċelluli tas-CD4.

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

Tabella 4: Informazzjoni dwar l-effikaċja wara 48 u 144 ġimġha minn studju GS-01-934 li fih emtricitabine, tenofovir disoproxil u efavirenz, ingħataw lil pazjenti li qatt ma' kienu nghataw mediciċini antiretroviral qabel li kellhom infel-żejja bl-HIV-1.

	GS-01-934 Kura għal 48 ġimġha		GS-01-934 Kura għal 144 ġimġha	
	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil+efaviren z	Lamivudine+ zidovudine+efavire nz	Emtricitabine+ tenofovir disoproxil+efavirenz *	Lamivudine+ zidovudine+e favirenz
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 taċ-ċelluli CD4 (ċelluli/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Valur p	0.002 ^a		0.089 ^a	
Differenza (95%CI)	32 (9 sa 55)		41 (4 sa 79)	

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

** Il-valur p ibbażat fuq it-Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat għal-linja baži ta' l-ghadd taċ-ċelluli CD4

TLOVR=Hin ta' nuqqas ta' respons virologiku

a: Test ta' Van Elteren

Fi studju kliniku *randomised* (M02-418), 190 pazjent adult li qatt ma' kienu hadu terapija antiretroviral, kienu trtrattati darba kuljum b'emtricitabine u tenofovir disoproxil flimkien ma' lopinavir/ritonavir mogħti darba jew darbejn kuljum. Fil-ġimġha 48, 70% u 64% tal-pazjenti wrew RNA ta' 1-HIV-1 < 50 kopja/mL bil-korsijiet fejn ingħataw lopinavir/ritonavir darba u darbejn kuljum

rispettivamente. Il-tibdil medju fl-għadd taċ-ċelluli CD4 mil-linja baži kien ta' +185 ċelluli/mm³ u +196 ċelluli/mm³ rispettivamente.

Esperjenza klinika limitata f' pazjenti infettati kemm bl-HIV kif ukoll bl-HBV tissuġġerixxi 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, rispettivamente) (ara sezzjoni 4.4).

Profilassi ta' qabel l-esponenti: L-istudju iPrEx (CO-US-104-0288) evalwa emtricitabine/tenofovir disoproxil jew plaċebo 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 (*person-years*). Il-karatteristiki fil-linjalba baži huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 5.

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

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

URAI = att sesswali anali riċettiv u mhux protett

L-inċidenzi ta' serokonverżjoni tal-HIV globali u fis-sottosett (*subset*) li rrappurtaw att sesswali anali riċettiv u mhux protett huma murija fit-Tabella 6. L-effikaċċja kienet korrelata ħafna mal-aderenza kif ivvalutata mill-iskoperta ta' livelli tal-mediċina fil-plażma jew intraċcellulari fi studju ta' kontroll fuq każiċċiet (*case-control*) (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 Ġimġha Qabel I-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 ghall-ipotesi nulla li l-effikaċja varjat bejn l-istrati tas-sottogruppi (URAI, l-ebda URAI).

^b Tnaqqis fir-riskju relattiv ikkalkulat għal mITT fuq il-baži ta' serkonverżjoni incidentalni, jiġifieri, li seħħet wara l-linjal baži permezz tal-ewwel żjara ta' wara t-trattament (madwar xahar wara li ngħataf l-aħħar mediciċina tal-istudju).

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

Grupp	Mediċina Misjuba	Mediċina Mhux Misjuba	Tnaqqis fir-Riskju Relattiv (95% CI b'żewġ lati) ^a
Individwi Pożittivi għall-HIV	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Individwi ta' Kontroll Mqabbla Negattivi għall-HIV	63 (44%)	81 (56%)	—

^a It-naqqis fir-riskju relattiv ikkalkulat fuq l-inċidenza ta' serokonverżjoni (wara l-linjal baži) minn perjodu ta' trattament double-blind u matul il-perjodu ta' segwit ta' 8 ġimgħat. Huma biss il-kampjuni minn individwi *randomised* għal emtricitabine/tenofovir disoproxil li kien evalwati għal livelli misjuba ta' tenofovir disoproxil-DP fil-plażma jew intraċċellulari.

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

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

	Plaċebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1584)	Emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 1579)
Età (Snin), Medjana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sess, N (%)			
Maskili	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Femminili	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Karatteristiċi Princípali tal-Koppja, N (%) jew Medjana (Q1, Q3)			
Miżżewwiegħ mas-sieħeb tal-istudju	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Snin li ilu jgħix mas-sieħeb tal-istudju	7.1 (3.0, 14.0)	7.0 (3.0, 13.5)	7.1 (3.0, 14.0)
Snin li ilu 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 exposure u r-rata ta' serokonverżjoni tal-HIV-1 fin-nisa kienet 0.95/100 sena ta' persuna tal-esponiment ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-effikaċċja kienet korrelatata b'mod b'sahħtu mal-aderenza kif ivvalutata mill-iskoperta ta' livelli tal-medicina fil-plażma jew intracellulari u kienet oħla fost il-partecipanti tal-istudju sekondarju li rċevew konsulenza dwar l-aderenza attiva u kif muri fit-Tabella 10.

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

	Plaċebo	Tenofovir disoproxil 245 mg	Emtricitabine/tenofovir disoproxil
Serokonverżjonijiet / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidenza 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 grupp tal-mITT ibbażat fuq serokonverżjoni incidentali (wara l-linjal bażi). It-tqabbil għall-gruppi tal-istudju attivi sar kontra plaċebo.

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

Kwantifikazzjoni tal-Mediċina tal-Istudju	Numru b'Tenofovir Skopert /Kampjuni Totali (%)		Stima tar-Riskju ghall-Protezzjoni mill-HIV-1: Skoperta Kontra Ebda Skoperta ta' Tenofovir	
	Każ	Grupp	Tnaqqis fir-Riskju Relativ (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	Parteċipanti tal-Istudju Sekondarju tal-Aderenza^b		Tnaqqis fir-Riskju Relativ (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; Grupp = 100 individwu magħżulin b’mod każwali minn kull wieħed mill-gruppi ta’ tenofovir disoproxil 245 mg u emtricitabine/tenofovir disoproxil. Huma biss il-kampjuni ta’ Każ jew Gruppi mill-individwi magħżula b’mod każwali għal tenofovir disoproxil 245 mg jew emtricitabine/tenofovir disoproxil li kien evalwati għal livelli ta’ tenofovir skoperti fil-plażma.

^b Il-parteċipanti fl-istudju sekondarju rċeew monitoraġġ attiv tal-aderenza , eż. żjarat id-dar mingħajr preavviż u ghadd tal-pilloli, u konsulenza biex tittejjeb il-konformità mal-mediċina tal-istudju.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Ma sarux studji kliniči b’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 nghataw bħala sustanzi waħedhom.

Studji b’emtricitabine

Fi trabi u tfal li għandhom aktar minn 4 xhur, il-maġġoranza tal-pazjenti li jieħdu emtricitabine kisbu jew żammew trażżeen komplut ta’ HIV-1 RNA fil-plażma matul 48 ġimgha (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, kienet ttrattati b’tenofovir disoproxil (n = 45) jew plaċebo (n = 42) flimkien ma’ kors ta’ kura ottimizzata fl-isfond (OBR – optimised background regimen) għal 48 ġimgha. Minħabba l-limitazzjoniżiet tal-istudju, il-benefiċċju ta’ tenofovir disoproxil fuq il-plaċebo ma ntweriex abbaži tal-livelli ta’ HIV-1 RNA fil-plażma f’ġimħa 24. Madankollu, benefiċċju hu mistenni għall-popolazzjoni adolexxenti abbaži tal-ekstrapolazzjoni ta’ tagħrif minn fuq l-adulti u tagħrif farmakokinetiku komparativ (ara sejjoni 5.2).

F'pazjenti li rċevew trattament b'tenofovir disoproxil jew placebo, il-punteggħ Z medju tal-BMD tal-ispina lumbari kien -1.004 u -0.809, il-punteggħ Z medju tal-BMD tal-ġisem totali kien -0.866 u -0.584, rispettivament fil-linja baži. Bidliet medji f'għimġha 48 (tmiem tal-faži double-blind) kienu -0.215 u -0.165 fil-punteggħ Z tal-BMD tal-ispina lumbari, u -0.254 u -0.179 fil-punteggħ 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-plaċebo. F'għimġha 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wieħed fil-grupp tal-plaċebo kellhom telf tal-BMD sinifikanti fl-ispina lumbari (imfisser bhala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li rċevew 96 ġimġha ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-punteggħi 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 originali tagħhom (n = 49) għal 48 ġimġha. Fil-ġimġha 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'għimġha 48 kienet principally influenzata bl-ġħadd akbar ta' waqfien fil-grupp ta' trattament ta' disoproxil. Meta t-tagħrif nieqes ġie eskuż, 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'għimġha 48.

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li rċevew trattament b'tenofovir disoproxil, jew stavudine jew zidovudine, il-puntaġġ Z medju tal-BMD tal-ispina lumbari kien -1.034 u -0.498, u l-punteggħ Z medju tal-BMD tal-ġisem kollu kien -0.471 u -0.386, rispettivament fil-linja baži. Bidliet medji f'għimġha 48 (tmiem tal-faži b'għażla każwali) kienu 0.032 u 0.087 fil-punteggħ Z tal-ispina lumbari, u -0.184 u -0.027 fil-punteggħ 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'għimġha 48 kien simili bejn il-grupp ta' trattament ta' tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament ta' stavudine jew zidovudine. Il-għadam tal-ġisem totali kien inqas fil-grupp ta' trattament ta' tenofovir disoproxil meta mqabbel mal-grupp ta' trattament ta' stavudine jew zidovudine. Individwu wieħed ittrattat b'tenofovir disoproxil u l-ebda individwu ttrattat bi stavudine jew zidovudine ma esperjenza telf tal-BMD sinifikanti (> 4%) fl-ispina lumbari f'għimġha 48. Il-punteggħi Z tal-BMD naqsu b'-0.012 ghall-ispina lumbari u b'-0.338 ghall-ġisem kollu fl-64 individwu li ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimġha. Il-punteggħi 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-mediċina tal-istudju minħabba avvenimenti avversi renali. Humes individwi (5.6%) kellhom sejbiet tal-laboratorju klinikament konsistenti ma' tubulopatija prossimali tal-kliewi, b'4 minnhom li waqqfu t-terapija b'tenofovir disoproxil (esponenti medjan ta' 331 ġimġha għal tenofovir disoproxil).

Profilassi ta' qabel l-esponiment fil-popolazzjoni pedjatrika

L-effikacċja u s-sigurtà ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għall-profilassi ta' qabel l-esponiment f'adolexxenti li jżommu 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-ġħadam b'użu fit-tul ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil għall-profilassi ta' qabel l-esponiment fl-adolexxenti mhumiex certi (ara sezzjoni 4.4).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijoekwvalenza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' kombinazzjoni b'doża fiss 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 nghatat doža waħda lill-individwi f'saħħithom fl-istat sajjem. Wara l-ghoti mill-ħalq ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil lill-individwi f'saħħithom, emtricitabine u tenofovir disoproxil jiġu assorbiti malajr u tenofovir disoproxil jinbidel għal tenofovir. Konċentrazzjonijiet massimi ta' emtricitabine u tenofovir jidhru fis-serum fi żmien 0.5 sa 3.0 sigħat minn mindu tkun ingħatat id-doža fl-istat sajjem. L-ghoti 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 mgħotja ma' ikla li fiha ammont għoli ta' xaham jew ikla ħafifa, meta mqabbbla ma' l-ghoti fl-istat sajjem. Sabiex ikun hemm l-ahjar assorbiment ta' tenofovir, hu rakkomandat li emtricitabine/tenofovir disoproxil tittieħed preferibbilm mal-ikel.

Distribuzzjoni

Wara l-ghoti 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-ghoti mill-ħalq ta' emtricitabine jew tenofovir disoproxil, emtricitabine u tenofovir jitqassmu jiġi 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, oħla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/mL.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi bl-irkupru komplet tad-doža fl-awrina (madwar 86%) u fl-ippurgar (madwar 14%). Tlettax fil-mija tad-doža ta' emtricitabine għiet irkuprata fl-awrina bhala liet metaboli. It-tnejħiha sistemika ta' emtricitabine kienet medja ta' 307 mL/min. Wara l-ghoti mill-ħalq, il-half-life ta' l-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat.

Tenofovir jitneħħha mill-ġisem prinċipalment mill-kliewi kemm permezz tal-filtrazzjoni kif ukoll permezz ta' sistema attiva ta' trasport tubulari b'madwar 70-80% tad-doža titneħħha mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tnejħiha apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' madwar 307 mL/min. It-tnejħiha mill-kliewi għiet stħata li hi madwar 210 mL/min), li huwa iż-żejt mir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir. Wara li jittieħed mill-ħalq il-half life ta' l-eliminazzjoni ta' tenofovir hi ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

Anzjani

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

Sess

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

Etnicità

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Il-farmakokinetici ta' emtricitabine u tenofovir (mogħti bħala tenofovir disoproxil) huma mistennija li jkunu simili f'adolexxenti infettati u mhux infettati bl-HIV-1 abbażi tal-esponenti simili għal emtricitabine u tenofovir f'adolexxenti u adulti infettati bl-HIV-1, u l-esponenti 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-ghoti flimkien ta' preparazzjonijiet separati jew bħala kombinazzjoni b'doža fissa f'pazjenti b'indeboliment renali. Il-parametri farmakokinetici kienu deċiżi primarjament wara l-ghoti ta' doži waħedhom ta' 200 mg emtricitabine jew 245 mg tenofovir disoproxil lil individwi mhux infettati b'HIV b'livelli differenti ta' indeboliment renali. Il-grad ta' indeboliment renali kien definit skond il-linja bażi tat-tnejha tal-kreatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 mL/min; indeboliment hafif b'CrCl = 50-79 mL/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30-49 mL/min u indeboliment sever b'CrCl = 10-29 mL/min).

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

Iż-żieda fl-intervall tad-dožagg ta' emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali moderata huma mistennija li tirriżulta f'livelli oħla tal-konċentrazzjoniċi massimi fil-plażma u livelli aktar baxxi ta' C_{\min} meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. F'individwi b'mard renali fl-ahħar stadju (ESRD) li jahtieg d-dijalizi tad-demm, bejn dijalizi u oħra, l-esponenti tal-mediċina tad-dijalizi, żdiedu sostanzjalment fi żmien 72 siegħa għal 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ta' emtricitabine, u matul 48 siegħa għal 42,857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ta' tenofovir.

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

Il-farmakokinetici 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 rakkmandazzjonijiet fuq id-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

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

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

Doża waħda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ngħatat lil individwi li ma kienux infettati b'HIV li kellhom indeboliment epatiku fi stadji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child Pugh Turcotte (CPT). Il-farmakokinetici ta' tenofovir ma nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment epatiku, li jissuġgerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża mħuwa meħtieg f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C_{max} ta' tenofovir u l-valuri ta' $l\text{-}AUC_{0-\infty}$ kienu ta' 223 (34.8%) ng/mL u 2,050 (50.8%) ng•h/mL rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/mL u 2,310 (43.5%) ng•h/mL f'individwi b'indeboliment 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 klinika 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 ghall-bnedmin.

Tenofovir disoproxil: Studji mhux kliniči ta' sigurtà farmakoloġika dwar tenofovir disoproxil ma juri l-ebda periklu speċjali ghall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponimenti li kien akbar minn jew daqs dawk kliniči u jista' jkollhom rilevanza ghall-użu kliniku jinkludu tossicità fil-kliewi u fl-ġħadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossicità fl-ġħadam kienet dijanjostikata bhala osteomalacia (fix-xadini) u tnaqqis fil-BMD (fil-firien u l-klieb). It-tossicità fl-ġħadam f'firien u klieb aduli żgħażaq seħħet f'esponenti li kienu ≥ 5 -darbiet iżjed mill-esponenti f'pazjenti pedjatriċi jew aduli; it-tossicità fl-ġħadam seħħet f'xadini ġuvenili infettati f'esponenti għoljin ħafna wara dožaġġ taħt il-ġilda (≥ 40 -darba iżjed mill-esponenti 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 ġenotossici žvelaw riżultati pozittivi fl-analizi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'waħda mir-razex użati fit-test Ames, u riżultati pozittivi b'mod dghajnej fit-test UDS f'epatoċċi primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analizi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karcinogenitā orali fil-firien u ġrieden žvelaw biss incidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estrememament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri m'humiex mistennija li jkunu rilevanti ghall-bniedem.

Studji dwar it-tossicità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piżżejjed tal-frieh fi studju tossiku li sar qabel u wara t-twelid f'doži li kienu tossici ghall-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-żeewġ komponenti, ma sabu l-ebda taħrix ta' effetti tossikologiċi, meta mqabbla ma' studji bil-komponenti separati.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola:

Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropyl cellulose, sostituzzjoni baxxa
Iron oxide red (E172)
Silica, kollojdi anidridu
Lactose monohydrate
Magnesium stearate

Kisja b'rita:

Lactose monohydrate
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Triacetin
Brilliant blueFCF Aluminum lake (E133)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Pakkett tal-flixkun:

Uża fi żmien 90 jum wara li tifħu

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-kontenituri orīġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Flixkun tal-HDPE b'tapp bil-kamin tal-polypropylene abjad opak jew tapp tal-polypropylene abjad opak li ma jinfetahx mit-tfal b'tajjara li fiha siġġillant tal-induzzjoni tal-aluminju u pakkett tad-dessikant.

Daqsijiet tal-pakketti: 30 jew 90 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksija b'rita

Folja ffurmata fil-kesħa laminata b'saff ta' dessikant inkorporat fuq naħha waħda u fojl tal-aluminju ttemprat ieħes fuqin-naħha l-oħra.

Daqsijiet tal-pakketti: 30 pillola miksija b'rita u pakkett bil-folji ta' doža waħda li fih 30×1 , 90×1 , 100×1 pillola miksija b'rita

Folja ffurmata fil-kesħa (OPA/ fojl tal-aluminju /PVC) fuq naħha waħda u fojl tal-aluminju ttemprat ieħes fuq in-naħha l-oħra.

Daqsijiet tal-pakketti: 30 pillola miksija b'rita u pakkett bil-folji ta' doža waħda li fih 30 x 1, 90 x 1 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

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

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

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

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

EU/1/16/1133/001
EU/1/16/1133/002
EU/1/16/1133/003
EU/1/16/1133/004
EU/1/16/1133/005
EU/1/16/1133/006
EU/1/16/1133/007
EU/1/16/1133/008
EU/1/16/1133/009
EU/1/16/1133/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 December 2016
Data tal-aħħar tiġid: 22 September 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Diċembru 2016
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediciinali 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-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
L-Ungaria

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
35/36 Baldyole Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice, ir-Repubblika Čeka

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

Il-fuljett ta' tagħrif stampat tal-prodott mediciinali jrid jiddikjara l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-hruġ tal-lott konċernat.

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

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

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediciinali huma mniżzla 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 EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza 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 minħabba li tasal informazzjoni gdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Miżuri addizzjonalni għat-tnaqqis tar-riskju

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

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

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

- Nota ta’ tfakkir dwar it-tagħrif principali dwar is-sigurtà li jirrigwarda l-użu ta’ Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għal PrEP
- Nota ta’ tfakkir dwar il-fatturi li jgħinu jidentifikaw individwi f’riskju għoli li jieħdu l-HIV-1
- Nota ta’ tfakkir dwar ir-riskju li tiġi żviluppata reżistenza għall-mediċina tal-HIV-1 f’individwi infettati bl-HIV-1 mhux dijanostikati
- Jipprovd tagħrif dwar is-sigurtà dwar l-aderenza, l-itteżżejjar għall-HIV, l-istat tal-kliewi, tal-ghadam u tal-HBV.

Lista ta’ Kontroll għall-PrEP għal dawk li jiktbu 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-sahħha [HCP, healthcare provider]):

- Noti ta’ tfakkir dwar dak li l-individwu għandu jkun jaf qabel u waqt li jieħu Emtricitabine/Tenofovir Mylan biex inaqqsas 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 tieħu Emtricitabine/Tenofovir Mylan
- Jagħti tagħrif dwar l-effetti sekondarji possibbli
- Jagħti tagħrif dwar kif taħżeen Emtricitabine/Tenofovir Mylan.

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-viżiġi kliniči skedati.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

**KARTUNA (GHAL FOLJI U FLIXKUN)
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg pilloli miksijsa b'rita
emtricitabine/tenofovir disoproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZI ATTIVI

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih: lactose monohydrate. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksijsa b'rita.

Pakketti tal-fliekkun

30 pillola miksijsa b'rita
90 pillola miksijsa b'rita

Pakketti tal-folji

30 pillola miksijsa b'rita
30 × 1 pillola miksijsa b'rita (pakkett b'wieħed)
90 × 1 pillola miksijsa b'rita (pakkett b'wieħed)
100 × 1 pillola miksijsa b'rita (pakkett b'wieħed)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

<għall-kartuna biss>

Data miftuħha:

Pakkett tal-fliekkun: Meta tiftaħ už-a fī żmien 90 ġurnata.

9. KONDIZZJONI JIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-kontenituri originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONI JIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/16/1133/001

EU/1/16/1133/003

EU/1/16/1133/004

EU/1/16/1133/005

EU/1/16/1133/006

EU/1/16/1133/007

EU/1/16/1133/008

EU/1/16/1133/009

EU/1/16/1133/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Bielx jidher fuq il-kartuna ta' barra biss]

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Emtricitabine/Tenofovir disproxil Mylan 200 mg/245 mg pilloli miksijsa b'rita
emtricitabine/tenofovir disproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (maleate).

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

Fih ukoll: lactose monohydrate. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti bil-flixkun ta' 30) pillola miksijsa b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

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

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Meta tiftaħ uža fi żmien 90 ġurnata.

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżeen fil-kontenit originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/16/1133/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' ĜEWWA TAL-PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR KAXXA BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Emtricitabine/Tenofovir disproxil Mylan 200 mg/245 mg pilloli miksijsa b'rita
emtricitabine/tenofovir disproxil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (maleate).

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI

Fih ukoll: lactose monohydrate. Aqra l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijsa b'rita

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

<għall-kartuna biss>

Data miftuħha:

Meta tiftaħ uža fi żmien 90 ġurnata.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

Tahżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-kontenit originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

EU/1/16/1133/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****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

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Užu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Kif għandek tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u għalxiex jintuża

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

- Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jintuża għat-trattament tal-infezzjoni tal-Virus tal-Immunodeficienza Umana 1 (HIV-1), f'adulti.
- Jintuża wkoll għal trattament ta' HIV f'adolexxenti minn eta ta' 12-il sena sa dawk li għadhom m'għalqux it-18-il sena li jiżnu tal-inqas 35 kg, u li digħi jkunu ngħataw trattament b'mediċini oħra għall-HIV li m'għadhomx aktar effettivi jew li kkaġunaw effetti sekondarji.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għandu jintuża dejjem flimkien ma' mediċini oħra għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jingħata minflok emtricitabine u tenofovir disoproxil użati separatament fl-istess doži.

Din il-mediċina ma tfejjaqx l-infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inti xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard iehor marbut mal-infezzjoni tal-HIV.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Tiħux Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan biex tittratta HIV jew biex tnaqqas ir-riskju li tieħu HIV jekk inti allergiku għal emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza ohra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

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

Qabel tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV:

Din il-mediċina tista' biss tgħin biex tnaqqas ir-riskju tiegħek li tieħu l-HIV **qabel** tigi infettat

- **Trid tkun negattiv għall-HIV qabel tibda tieħu din il-mediċina biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV.** Trid tigi ttestjat biex tkun cert li ma għandekx digħi l-infezzjoni tal-HIV. Tiħux din il-mediċina biex tnaqqas ir-riskju tiegħek sakemm ma jkunx ikkonfermat li inti negattiv għall-HIV. Persumi li għandhom l-HIV iridu jieħdu din il-mediċina flimkien ma' mediciċini ohra.
- **Hafna testijiet tal-HIV jistgħu ma jiskoprux infezzjoni riċenti.** Jekk ikkollok marda simili għall-influwenza, dan jista' jfisser li inti riċentement ġejt infettat bl-HIV.
Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni tal-HIV:
 - għeja
 - deni
 - uġiġi fil-ġogi jew fil-muskoli
 - uġiġi ta' ras
 - rimettar jew dijarea
 - raxx
 - tegħreq billejl
 - għeniegħed limfatiċi mkabba fl-ġħonq jew fil-groin→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk ikkollok marda li tixbah l-influwenza** – jew fix-xahar qabel tibda tieħu din il-mediċina, jew fi kwalunkwe hin waqt li qed tieħu din il-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Waqt li qed tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV:

- Hu din il-mediċina kuljum **biex tnaqqas ir-riskju tiegħek, mhux biss meta taħseb li kont f'riskju li tieħu l-infezzjoni tal-HIV.** Taqbeż l-ebda doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, u tiqafxi teħodha. Jekk tinsa' tieħu xi doži dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li tieħu l-infezzjoni tal-HIV.
- Għandek tigi ttestjat għall-HIV regolarmen.
- Jekk taħseb li inti ġejt infettat bl-HIV, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Tista' tkun trid tieħu aktar testijiet biex taċċerta ruħek li ghadek negattiv għall-HIV.
- **Li sempliċement tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' ma jwaqqfekx milli tieħu l-HIV.**
 - Dejjem ipprattika s-sess sigur. Uža kondoms biex tnaqqas il-kuntatt mas-semen, fluwidi vaginali, jew demm.
 - Taqsamx ma' persuni oħrajn ogħġetti personali li jista' jkollhomx demm jew fluwidi tal-ġisem fuqhom, bħal xkupilji tas-snien u xfafar.
 - Taqsamx ma' persuni oħrajn jew terġa' tuża labar jew kwalunkwe tagħmir ieħor għall-infezzjonijiet jew drogi.
 - Għandek tigi ttestjat għal infezzjonijiet oħra trasmessi sesswalment bħal sifilide u gonorrea. Dawn l-infezzjonijiet jagħmluha aktar faċċli biex tigi infettat bl-HIV.

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

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

- **Emtricitabine/tenofovir disoproxil jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek.** Qabel u waqt it-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demm biex ikejjel il-funzjoni tal-kliewi. Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek marda tal-kliewi, jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi. Jekk għandek problemi bil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieqaf tieħu emtricitabine/tenofovir disoproxil jew, jekk digħi għandek l-HIV biex tieħu emtricitabine/tenofovir disoproxil inqas frekwentement. Emtricitabine/tenofovir disoproxil muhuwiex rakkommandat jekk għandek mard sever tal-kliewi jew jekk qiegħed fuq dijalizi.

Problemi fl-ghadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jidgrava fl-ghadam u li kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minħabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondari possibili*). Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġi fl-ghadam jew ksur.

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

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħha tal-ghadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti aduli u pedjiatrici huma incerti.

Għid lit-tabib tiegħek jekk huwa magħruf li tbat minn osteoporoži. Pazjenti bl-osteoporoži għandhom riskju akbar ta' ksur.

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

Tfal u adolexxenti

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan muhuwiex għall-użu fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Tiħux Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jekk digħi qed tieħu mediċini oħra li fihom il-komponenti ta' din il-mediċina (li huma emtricitabine u tenofovir disoproxil), jew kwalunkwe mediċina antivirali oħra li fihom tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

Jekk tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ma' mediciċini oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliewi tiegħek: b'mod speċjali hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe minn dawn il-mediciċini, li jinkludu

- aminoglycosides (għal infezzjoni batterjali)
- amphotericin B (għal infezzjoni fungali)
- foscarnet (għal infezzjoni virali)
- ganciclovir (għal infezzjoni virali)
- pentamidine (ghall-infezzjonijiet)
- vancomycin (għal infezzjoni batterjali)
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kancer)
- cidofovir (għal infezzjoni virali)
- mediciċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġ fl-għad-dam jew fil-muskoli)

Jekk qed tieħu mediciċina antivirali oħra msejħha inibitur tal-protease biex tittratta l-HIV, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-demm biex jimmonitorja mill-qrib il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

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

Jekk tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ma' mediciċini oħra li fihom didanosine (għat-trattament tal-infezzjoni bl-HIV): Li tieħu emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' mediciċini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgħolli l-livelli ta' didanosine fid-demm tiegħek u jista' jnaqqas l-ġħadd taċ-ċelluli CD4 tiegħek. F'każiżiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidozi l-lattika (ammont żejed ta' aċidu lattiku fid-demm), li xi kultant tikkawża l-mewt, kienu rrappurtati meta mediciċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine, ittieħdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra attentament jekk jaġħtkix trattament ta' tenofovir u didanosine.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe minn dawn il-mediciċini. Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ġadu dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediciċini oħra.**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ma' ikel u xorba

- Kull meta possibbli Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għandu jittieħed mal-ikel.

Tqala u treddiġi

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-pari tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediciċina.

Jekk ġadet Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan waqt it-tqala, it-tabib jista' jaġħmillek testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tħalli ommhom ġadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-risku ta' l-effetti sekondarji.

- **M'għandekx treddha' matul it-trattament bi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.** Dan ġħaliex is-sustanzi attivi f'din il-mediciċina jgħaddu ġol-ħalib tas-sider uman.
- It-treddiġi mhuwiex rakkmandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tghaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.
- Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex treddha', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.**

Sewqan u thaddim ta' magni

Emtricitabine/tenofovir disoproxil tista' tikkawża sturdament. Jekk thossox stordut/a meta tieħu din il-mediciña, **m'għandekx issuq jew tagħmel użu minn ghoddha jew thaddem magni.**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu din il-mediciña.

3. Kif għandek tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Dejjem għandek tieħu din il-mediciña skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.** Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doža rakkodata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan biex tittratta l-HIV jew biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV hija:

- **Adulti:** pillola waħda kuljum kull meta possibbli mal-ikel.
- **Adolexxenti minn età ta' 12-il sena sa inqas minn18-il sena u li jiżnu tal-inqas 35 kg:** pillola waħda kuljum, kull meta possibbli mal-ikel.

Id-doža rakkodata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sabiex jitnaqqas ir-riskju li wieħed jieħu HIV hija:

- **Adulti:** pillola waħda kuljum, kull meta possibbli mal-ikel.
Adolexxenti minn età ta' 12-il sena sa inqas minn18-il sena u li jiżnu tal-inqas 35 kg: pillola waħda kuljum, kull meta possibbli mal-ikel.
- **Dejjem hu d-doža rakkodata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruħek li l-mediciña tkun effettiva b'mod shiħ, u biex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa rezistenza għat-trattament. Tibdilx id-doža jekk ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel hekk.
- **Jekk qed tiġi ttrattat ghall-infezzjoni tal-HIV** it-tabib tiegħek ser jippreskrivi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ma' mediciini antiretroviral oħra. Jekk jogħġebok irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif għall-pazjenti tal-antiretroviral l-oħra għal gwida dwar kif tieħu dawk il-mediciċini.
- **Jekk qed tieħu din il-mediciña biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV,** hu din il-mediciña kuljum, mhux biss meta taħseb li kont f'riskju li tieħu infezzjoni tal-HIV.

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

Jekk tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu iktar mid-doža rakkodata ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emergenza għal parir. Żomm il-flixbun tal-pilloli jew pakkett miegħek ġalli tkun tista' faċilment tiddeskrivi dak li tkun ħad.

Jekk tinsa tieħu doża

Huwa importanti li ma tinsiex tieħu ebda doża ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

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

Jekk tirremetti inqas minn siegħa wara li tkun hadt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, hu pillola oħra. M'hemmx bżonn li tieħu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun hadt din il-mediċina.

Tiqafx tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Jekk tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għat-trattament ta' infezzjoni tal-HIV,** li tieqaf tieħu l-pilloli jista' jnaqqas l-effettivitā tat-terapija kontra l-HIV rakkomandata mit-tabib tiegħek.
- **Jekk qed tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan biex tnaqqas ir-riskju li tieħu l-HIV,** tiqafx tieħu din il-mediċina u tinsiex tieħu xi doża. Jekk tieqaf tuža din il-mediċina, jew tinsa tieħu xi doži, dan jista' jżid ir-riskju tiegħek li tieħu infezzjoni tal-HIV.
 - **Tiqafx tieħu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek qabel. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demm għal diversi xhur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat, għax dan jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-agħar, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja.
- **Għid lit-tabib tiegħek immedjatamente** dwar sintomi ġoddha jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li normalment inti tassoċċa ma' l-epatite B.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji possibbli:

- **Aċidozi lattika** (ammont žejjed ta' aċidu lattiku fid-demm) hu effett sekondarju rari iżda potenzjalment ta' theddida għall-ħajja. L-aċidozi lattika sseħħi aktar frekwentement fin-nisa, b'mod partikolari jekk għandhom piżżejjed, u f'persuni b'mard tal-fwied. Dawn li ġejjin jistgħu jkunu sinjalji ta' aċidozi lattika:
 - nifs qawwi u mgħaġġel
 - ngħas
 - thossox imdardar (nawseja), tibda tirremetti (rimettar)
 - wǵiġi fl-istonku

→ Jekk taħseb li għandek l-aċidoži lattika, fittex ġħajnuna medika minnufih.

- **Kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'ċertu pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) u storja ta' infezzjonijiet opportunistici (infezzjonijiet li jseħħu f'persuni b'sistema immunitarja dghajfa), sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti jistgħu jseħħu immedjatament wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jippermetti l-ġisem jiġgieled l-infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti mingħajr ebda sintomu ovvju.
 - **Disturbi awtoimmuni,** meta s-sistema immunitarja tattakka t-tessuti b'saħħithom tal-ġisem, dawn jistgħu jseħħu anke wara li tibda tieħu medicini biex tittratta infezzjoni tal-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xħur wara l-bidu ta' trattament. Oqgħod attent għal kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħra bħal:
 - dghufija fil-muskoli
 - dghufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u li timxi l-fuq lejn it-tronk tal-ġisem
 - palpitazzjonijiet, roghda jew attivitā eċċessiva
- Jekk tinnota dawn jew kwalunkwe sintomi ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, fittex ġħajnuna medika minnufih.

Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji komuni ħafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- uġiġi, uġiġi fl-istonku
- diffikultà biex torqod, ħolm anomalji
- problemi bid-diġestjoni li jwasslu għal skonfort wara l-ikel, thossox minfuħ, gass fl-istonku
- raxx (fosthom tiġek ħumor jew dabriet xi kultant bl-infafet u nefha tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiċi, ħakk, tibdil fil-kultur tal-ġilda li jinkludi l-iskurament fi dbabar tal-ġilda
- reazzjonijiet allergiċi oħrajn, bħal tħarħir, nefha jew ikollok il-mejt

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demm bojod (tnaqqis fl-ġħadd taċ-ċelluli tad-demm bojod jista' jagħmliekt iktar suxxettibbli għall-infezzjoni)
- žieda ta' triglycerides (aċċidi tax-xaħam), bile jew zokkor fid-demm
- problemi fil-fwied u fil-frixa

Effetti sekondarji mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- uġiġi ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni fil-frixa
- nefha fil-wiċċċ, xofftejn, ilsien jew griżżejnejn
- anemija (għadd baxx ta' ċelluli tad-demm ħumor)

- kollass tal-muskoli, uġiġħi jew dgħjufija fil-muskoli li jistgħu jseħħu minħabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassium fid-demm
- žieda 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-ghajnejn, ħakk, jew uġiġħi ta' żaqq ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- infjammazzjoni tal-kliewi, tgħaddi ħafna awrina u thossox bil-ġħatx, falliment tal-kliewi, ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- trattib tal-ġħadam (b'uġiġħ fl-ġħadam li kultant jirriżulta fi ksur)
- uġiġħ fid-dahar ikkawżat minn problemi fil-kliewi

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

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

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

- **Problemi tal-ġħadam.** Ċertu pazjenti li jieħdu mediċini antiretrovirali kombinati bħal Emtricitabine/tenofovir disoproxil jistgħu jiżviluppaw marda tal-ġħadam msejħha *osteonekroži* (mewt tat-tessut tal-ġħadam ikkawżat minn telf tal-provvista tad-demm lill-ġħadam). Meta tieħu din it-tip ta' mediċina għal zmien twil, tieħu l-kortikosterojdi, tixrob l-alkohol, ikkollok sistema immunitarja dghajfa, u jkollok piżżejjed, jistgħu jkunu wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li tiżviluppa din il-marda. Is-sinjal ta' osteonekroži huma:
 - ebusija fil-ġogji
 - uġiġħ fil-ġogji (b'mod speċjali tal-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispalla)
 - diffikultà bil-moviment
- **Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn is-sintomi kellem lit-tabib tiegħek.**

Matul it-trattament ghall-HIV jista' jkun hemm žieda fil-piż u fil-livelli tal-lipidi u l-glukożju fid-demm. Dan huwa konness parżjalment ma' titjib fis-saħħha 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 oħra fit-tfal

- Tfal li ngħataw emtricitabine b'mod komuni kellhom ħafna bidliet fil-kulur tal-ġilda li jinkludu:
 - il-ġilda tiskura fi dbabar
 - It-tfal komunement kellhom għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija).
 - dan jista' jgħiegħ it-tifel jew tifla jħossuhom għajjiena jew bla nifs
- **Jekk tinduna b'xi sintomi bħal dawn għid lit-tabib tiegħek.**

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikkollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

Pakkett tal-flixkun: uža fi żmien 90 jum wara li tifθu

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Is-sustanzi attivi huma** *emtricitabine* u *tenofovir disoproxil*. Kull pillola mikṣija b'rita fiha 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (ekwivalenti għal 300 mg ta' tenofovir disoproxil maleate).
- **Is-sustanzi l-oħra huma** cellulose microcrystalline, hydroxypropyl cellulose, low-substituted, iron oxide red (E172), silica kolloidi anidridu, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 ‘Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fih lactose’), magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, brilliant blue FCF aluminum lake (E133) u iron oxide yellow (E172).

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

Il-pilloli mikṣija b'rita ta' Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan huma ġħodor ċari, f'forma ta' kapsula, imżaqqa fuq żewġ nahat, b' daqs ta' 19.8 mm × 9.00 mm, b”M” imnaqqxa fuq naħha waħda u “ETD” fuq in-naħha l-oħra.

Din il-mediċina hija disponibbli fi fliexken tal-plastik li fihom dessikant (TIKOLX ID-DESSIKANT) li fihom 30 jew 90 pillola mikṣija b'rita u f'pakket multipli ta' 90 pillola mikṣija b'rita fi 3 fliexken, kull wieħed fi 30 pillola mikṣija b'rita jew pakket bil-folji li fihom dessikant inkorporat li fihom 30, 30×1, 90×1 jew 100×1 pilloli mikṣija b'rita u pakket bil-folji li fi 30, 30x1 or 90x1 pilloli mikṣija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Manifattur

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, H-2900 Komárom,
L-Ungaria

McDermott Laboratories Limited li jikkummerċja bħala Gerard Laboratories li jikkummerċja bħala Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Medis International a.s
vyrobni zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, ir-Repubblika Čeka

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

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

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

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

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

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002993 6410

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

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

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

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Kóπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatris OyPuh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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

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