

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksijsa b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

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

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 155 mg ta' lactose monohydrate.

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

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Pillola miksijsa b'rita.

Pilloli miksijsa b'rita, ċelesti ċar, tondi, imbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta'  $12.20 \pm 0.20$  mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b"TN245" u u fuq in-naħa l-oħra b" "M".

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

#### Infezzjoni bl-HIV-1

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksijsa b'rita huma indikati flimkien ma' prodotti medicinali oħra antiretroviral għat-trattament ta' adulti infettati b'HIV-1.

Fl-adulti, id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'infezzjoni bl-HIV-1 hija bbażata fuq riżultati ta' studju fuq pazjenti li qatt ma kienu ħadu din it-terapija qabel, li jinkludu pazjenti b'ammont ta' viri għoli ( $> 100,000$  kopja/ml) u studji li fihom tenofovir disoproxil kien miżjud ma' sfond ta' terapija stabbli (fil-biċċa l-kbira terapija bi tliet medicini) f'pazjenti li kienu ttrattati qabel b'antiretroviral li ġarrbu īxsara virologika bikrija ( $< 10,000$  kopja/ml, bil-maġgoranza tal-pazjenti jkollhom  $< 5,000$  kopja/ml).

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksijsa b'rita huma indikati wkoll għat-trattament ta' adolexxenti infettati b'HIV-1 b'reżistenza għal NRTI jew tosċiċitajiet li jipprekludu l-użu ta' prodotti medicinali primarji, li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena.

Id-deċiżjoni li wieħed jagħżel tenofovir disoproxil għat-trattament ta' pazjenti b'infezzjoni bl-HIV-1 li mhux l-ewwel darba li nghataw sustanzi antiretroviral għandha tiġi bbażata fuq testijiet tar-reżistenza virali individwali u/jew fuq il-passat mediku tat-trattament tal-pazjenti.

#### Infezzjoni b'epatite B

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksijsa b'rita huma indikati għat-trattament ta' epatite B kronika f'adulti b':

- mard tal-fwied kumpensat, b'evidenza ta' replikazzjoni viral attiva, b'livelli ta' alanine aminotransferase (ALT) fis-serum li jkunu għolja b'mod persistenti, u b'evidenza istologika ta' infjammazzjoni attiva u/jew fibrozi (ara sezzjoni 5.1).

- evidenza ta' virus tal-epatite B rezistenti għal lamivudine (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).
- mard tal-fwied mhux kumpensat (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

Tenofovir disoproxil 245 mg pilloli mikṣija b'rita huma indikati għat-trattament ta' epatite B kronika f'adolexxenti li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena b':

- mard tal-fwied kumpensat u evidenza ta' mard immuni attiv, i.e. replikazzjoni virali attiva u livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għoljin b'mod persistenti, jew evidenza istologika ta' infjammazzjoni moderata sa severa u/jew fibroži. Fir-rigward tad-deċiżjoni biex jinbeda t-trattament f'pazjenti pedjatriċi, ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.8 u 5.1.

#### **4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata**

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

##### Pożoġi

###### *Adulti*

Id-doża rakkomandata ta' tenofovir disoproxil għat-trattament tal-HIV jew għat-trattament ta' l-epatite B kronika hija ta' 245 mg (pillola waħda) darba kuljum meħħuda mill-ħalq mal-ikel.

Id-deċiżjoni biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi (adolexxenti) għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-bżonnijiet tal-pazjent individuali u b'referenza għal-linji gwida attwali dwar it-trattament pedjatriku inkluż il-valur tal-informazzjoni istologika fil-linjal bażi. Il-benefiċċċi ta' trażżeen viroloġiku fit-tul bi tkompliha tat-terapija għandhom jiġu mqabbla mar-riskju ta' trattament fit-tul, li jinkludi l-iżvilupp ta' virus tal-epatite B rezistenti u l-inċertezzi fir-rigward tal-impatt fit-tul ta' tħalliċità għall-ghadam u renali (ara sezzjoni 4.4).

L-ALT fis-serum għandu jkun għoli b'mod persistenti għal mill-inqas 6 xħur qabel it-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'mard kumpensat tal-fwied minħabba epatite B kronika pozittiva għal HBeAg; u għal mill-inqas 12-il xahar f'pazjenti b'mard negattiv għal HBeAg.

###### *It-tul tat-terapija f'pazjenti adulti u adolexxenti b'epatite B kronika*

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

- F'pazjenti b'HBeAg pozittiv mingħajr cirroži, it-trattament għandu jingħata għal mill-inqas 12-il xahar wara li s-serokonverżjoni ta' HBe (tnaqqs ta' HBeAg u tnaqqis ta' DNA tal-HBV b'osservazzjoni ta' anti-Hbe fuq żewġ kampjuni konsekuttivi tas-serum mill-inqas 3-6 xħur bogħod minn xulxin) tkun ikkonfermata jew sakemm ikun hemm is-serokonverżjoni ta' HBs jew ikun hemm tnaqqis tal-effikaċċja (ara sezzjoni 4.4). Il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum għandhom ikunu evalwati regolarmen wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara certu żmien.
- F'pazjenti b'HBeAg negattiv mingħajr cirroži, it-trattament għandu jingħata mill-inqas sakemm ikun hemm serokonverżjoni tal-HBs jew ikun hemm evidenza ta' telf tal-effikaċċja. It-twaqqif tat-trattament jista' jiġi kkunsidrat ukoll wara li jinkiseb trażżeen viroloġiku stabbli (jiġifieri għal mill-inqas 3 snin) sakemm il-livelli tal-ALT u tad-DNA tal-HBV fis-serum ikunu evalwati regolarmen wara t-twaqqif tat-trattament, biex tinstab kwalunkwe rikaduta viroloġika li sseħħ wara certu żmien. Bi trattament fit-tul għal iktar minn sentejn, hi rakkomandata evalwazzjoni mill-ġdid b'mod regolari biex tikkonferma li t-tkompliha tat-terapija magħżula tibqa' tkun adattata għall-pazjent.

F'pazjenti adulti b'mard mhux kumpensat tal-fwied jew cirroži, il-waqfien tat-trattament mhux rakkomandat.

Għat-trattament ta' infel-żonj tal-HIV-1 u epatite B kronika fl-adulti li għalihom forma ta' dožaġġ solidu mhijiex adattata, jista' jiġi cċekkja jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

Tenofovir disoproxil Mylan huwa disponibbli biss bħala 245 mg pilloli miksija b'rita. Jista' jiġi cċekkja jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

*HIV-1:* F'adolexxenti li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg, id-doža rakkodata ta' tenofovir disoproxil hija ta' 245 mg (pillola waħda) darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Dozi mnaqqsa ta' tenofovir disoproxil jintużaw għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li jkollhom minn sentejn sa < 12-il sena. Minħabba li Tenofovir disoproxil Mylan huwa disponibbli biss bħala 245 mg pilloli miksija b'rita, dan mhux adegwaw għall-użu f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena. Jista' jiġi cċekkja jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

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

*Epatite B kronika:* F'adolexxenti li jkollhom minn 12 sa < 18-il sena u li jiżnu ≥ 35 kg, id-doža rakkodata ta' tenofovir disoproxil hija ta' 245 mg (pillola waħda) darba kuljum meħuda mill-ħalq mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). L-aħjar tul tat-trattament mhux magħruf bħalissa.

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

Għat-trattament ta' infel-żonj tal-HIV-1 u tal-epatite B kronika f'adolexxenti li għandhom minn 12 sa < 18-il sena li għalihom forma ta' dožaġġ solidu mhijiex adattata, jista' jiġi cċekkja jekk hemmx formulazzjonijiet oħra adegwati disponibbli.

#### *Doža maqbuża*

Jekk pazjent jinsa jieħu doža ta' tenofovir disoproxil fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittieħed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu tenofovir disoproxil mal-ikel kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dožaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doža ta' tenofovir disoproxil b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doža li jmiss, il-pazjent m'għandux jieħu d-doža maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dožaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha tenofovir disoproxil, għandha tittieħed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha tenofovir disoproxil, m'hemmx bżonn jieħu doža oħra.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Anzjani*

M'hemmx informazzjoni fuqhiex wieħed jista' jaġħti rakkodatazzjoni għall-pazjenti ta' 1 fuq minn 65 sena (ara sezzjoni 4.4).

##### *Indeboliment renali*

Tenofovir huwa eliminat permezz ta' tneħħija renali u l-esponenti għal tenofovir jiżdied f'pazjenti b'disfunzjoni renali.

#### *Adulti*

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti adulti b'ideboliment renali moderat u sever (tneħħija tal-krejatinina ta' < 50 ml/min) u dejta dwar is-sigurtà fuq tul ta' żmien ma kinitx evalwata għal ideboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejatinina ta'

50-80 ml/min). Għalhekk, f'pazjenti adulti b'indeboliment renali, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċċi potenzjali tat-trattament jkunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. L-għoti ta' tenofovir disoproxil 33 mg/g granijiet biex jtipprovd doža mnaqqa ta' kuljum ta' tenofovir disoproxil hu rakkommandat għal pazjenti adulti bi tneħħija tal-krejatinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm.

#### *Indeboliment renali ħafif (tneħħija tal-krejatinina ta' 50-80 ml/min)*

Informazzjoni limitata minn studji kliniči jissapportjaw dožagg ta' 245 mg darba kuljum ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif.

#### *Indeboliment renali moderat (tneħħija tal-krejatinina ta' 30-49 ml/min)*

Billi l-għoti ta' doža aktar baxxa mil-pillola ta' 245 mg mhijiex possibbli, l-intervalli mtawla tad-doža fit-tul bl-użu tal-pilloli miksysa b'rita ta' 245 mg jistgħu jintużaw. L-għoti ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil kull 48 siegħa jista' jintużaw, ibbaż fuq l-immudellar ta' tagħrif farmakokinetiku ta' doža waħda f'individwi li huma negattivi għal HIV u dawk li ma kienux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali, li jinkludu mard renali fl-aħħar stadju li jeħtieġ d-dijaliżi tad-demm, iżda ma kienx ikkonfermat fl-istudji kliniči. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati, mill-qrib f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

*Indeboliment renali sever (tneħħija tal-krejatinina ta' < 30 ml/min) u pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm*  
Ma jistgħux isiru aġġustamenti f'doži adegwati minħabba li ma hemmx qawwiet ta' pilloli oħrajn, għalhekk l-użu f'dan il-grupp ta' pazjenti mhux rakkommandat. Jekk ma jkun hemm l-ebda kura alternattiva disponibbli, intervalli mtawla tad-doža jistgħu jintużaw kif ġej:

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

Pazjenti fuq id-dijaliżi tad-demm: 245 mg ta' tenofovir disoproxil jistgħu jingħataw kull 7 ijiem wara li tintemmin sessjoni ta' dijaliżi tad-demm\*.

Dawn l-ġġustamenti fl-intervall tad-doža ma kinux ikkonfermati fl-istudji kliniči. Simulazzjonijiet jissuġġerixxu li intervall tad-doža mtawwal bl-użu ta' tenofovir disoproxil 245 mg pilloli miksysa b'rita muwiex l-ahjar għaż-żla, u jista' jirriżulta f'żieda fit-tossiċità u possibbilment f'rispons inadegw. Għalhekk, ir-rispons kliniku għat-trattament u l-funzjoni renali għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

\* Ġeneralment, dožagg darba f'ġimgħa jekk wieħed jassumi li qed jittieħdu tliet sessjonijiet ta' dijaliżi tad-demm kull ġimgħa, kull waħda ta' madwar 4 sīghat jew wara 12-il siegħa ta' dijaliżi tad-demm kumulattiva.

L-ebda rakkmandazzjonijiet dwar id-dožagg ma jistgħu jingħataw għal pazjenti li ma kienux qiegħdin fuq dijaliżi tad-demm bi tneħħija tal-krejatinina ta' < 10 ml/min.

#### Pazjenti pedjatriċi

L-użu ta' tenofovir disoproxil muwiex rakkommandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment tal-fwied*

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

Jekk tenofovir disoproxil jitwaqqaf f'pazjenti b'epatite B kronika infettati jew mhux infettati bl-HIV, dawn il-pazjenti għandhom ikunu immonitorjati mill-qrib għal evidenza jekk l-epatite tmur għall-agħar (ara sezzjoni 4.4).

## Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan għandhom jittieħdu darba kuljum, mill-ħalq mal-ikel.

Madankollu, f'ċirkostanzi eċċeżzjonali, Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita jistgħu jingħataw wara d-disintegrazzjoni tal-pillola f'ta' l-anqas 100 ml ta' ilma, meraq tal-laring jew meraq tal-ġħeneb.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu**

#### Generali

L-itteżżejjar għall-antikorpi tal-HIV għandu jkun offrut lill-pazjenti kollha infettati bl-HBV qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil (ara hawn taħt *Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B*).

#### *Epatite B kronika*

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li tenofovir disoproxil, ma kienx ippruvat li jelmina r-riskju ta' trasmissjoni ta' HBV lil ħaddieħor minn kuntatt sesswali jew tniġgiż tad-demm. Prekawzjonijiet adegwati għandhom jibqgħu jittieħdu.

#### L-ghoti flimkien ma' prodotti medicinali oħra

- Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti medicinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide.
- Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil.
- L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine mhux rakkommandat (ara Sezzjoni 4.5).

#### Terapija tripla ma' nukleosides/nukleotides

Kien hemm rapporti ta' rata għolja ta' hsara virologika, u ta' rezistenza li titfaċċa, li seħħew it-tnejn li huma fi stagju bikri f'pazjenti bl-HIV, meta tenofovir disoproxil ngħata flimkien ma' lamivudine u abacavir, kif ukoll ma' lamivudine u didanosine bħala kors ta' għoti ta' darba kuljum.

#### Effetti renali u fuq l-ġħadam fil-popolazzjoni adulta

#### *Effetti renali*

Tenofovir huwa eliminat principally mill-kliewi. Kollass renali, indeboliment renali, krejatinina għolja, ipofosfatimja u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindrom ta' Fanconi) kienu rrappurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fl-użu kliniku (ara sezzjoni 4.8).

#### *Monitoraġġ renali*

Hu rakkommandat li t-tnejhiha tal-krejatinina tkun ikkalkulata fil-pazjenti kollha qabel ma tinbeda t-terapija b'tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (tnejha tal-krejatinina u phosphate fis-serum) tkun wkoll immonitorjata wara ġimagħtejn sa erba' ġimġħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti li qiegħdin f'riskju għal indeboliment renali, monitoraġġ iktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

#### *Immaniġġjar renali*

Jekk il-phosphate fis-serum huwa  $< 1.5 \text{ mg/dl}$  ( $0.48 \text{ mmol/l}$ ) jew it-tnejha tal-krejatinina tonqos għal  $< 50 \text{ ml/min}$ , fi kwalunkwe pazjent adult li jkun qed jircievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimġha, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-

demm, tal-potassium fid-demmin u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Konsiderazzjoni għandha tingħata wkoll ġħall-waqfien tat-trattament b'tenofovir disoproxil f'pazjenti aduli bi tneħħija tal-krejatinina mnaqqsa ġħal < 50 ml/min jew tnaqqis tal-phosphate fis-serum ġħal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun qiet identifikata.

#### *L-ġhoti flimkien u riskju ta' tossicità renali*

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

Kažijiet ta' kollass tal-kliewi akuta wara l-bidu ta' doża ġħolja jew mediciini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) gew irrapportati f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil, u b'fatturi ta' riskju ġħal disfunzjoni renali. Jekk tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwaw.

Riskju ogħla ta' indeboliment renali gie rrappurat f'pazjenti li kienu qed jircieu tenofovir disoproxil flimkien ma' impeditur ta' protease msahħħah b'ritonavir jew cobicistat. Monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali hu meħtieg f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'fatturi ta' riskju renali, l-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' impeditur ta' protease msahħħah għandu jiġi evalwat b'attenzjoni.

Tenofovir disoproxil ma ġiex klinikament evalwat f'pazjenti li kienu qed jircieu prodotti mediciinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludi t-trasportatur enajoniku organiku uman (hOAT) tal-proteini tat-trasport 1 u 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir, prodott mediciinali nefrotossiku magħruf). Dawn il-proteini tat-trasportatur renali jistgħu jkunu responsabbi għas-sekrezzjoni tubulari u parżjalment, għall-eliminazzjoni ta' tenofovir u cidofovir mill-kliewi. Għalhekk, il-farmakokinetici ta' dawn il-prodotti mediciinali, li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, li jinkludu l-proteini tat-trasport hOAT 1 u 3 jew MRP 4, jistgħu jkunu mibdula jekk ikunu mogħtija flimkien. Sakemm ma jkunx neċċessarju b'mod ċar, l-użu konkomitanti ta' dawn il-prodotti mediciinali li huma mnixxija mill-istess passaġġ renali, mhux irrakkommandat, iżda jekk dan l-użu ma jistax ikun evitat, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

#### *Indeboliment renali*

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

*Pazjenti aduli bi tneħħija tal-krejatinina ta' < 50 ml/min, li jinkludu pazjenti fuq id-djalizi tad-demm*  
Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċċja ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi. Għalhekk, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss jekk il-benefiċċċi potenzjali tat-trattament ikunu kkunsidrati li jiżbqu r-riskji potenzjali. F'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina ta' < 30 ml/min) u f'pazjenti li jeħtiegu dijalizi tad-demm, l-użu ta' tenofovir disoproxil muwiex rakkommandat. Jekk l-ebda trattament alternativ ma jkun disponibbi, l-intervall tad-dožaġġ għandu jkun aġġustat u l-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### *Effetti fuq l-ġħadam*

Anormalitajiet fl-ġħadam bħal osteomalacia li jistgħu jidhru bħala wiggħi persistenti jew li qed jiġi grava fl-ġħadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwx-xu ġħal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8). Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fid-densità minerali tal-ġħadam (BMD, Bone Mineral Density). F'pazjenti infettati bl-HIV, fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgħa fejn tqabblu tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenzi f'pazjenti aduli li qatt

ma' kienu nghataw mediciċini antiretroviral qabel, tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinsla tad-dahar kienu osservati fiż-żewġ grupperi tat-trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinsla tad-dahar u tibdil fil-bijomarkaturi mil-linjalba baži kienu ogħla b'mod sinifikanti fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimġha. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kienu ogħla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimġha. Madankollu, ma kienx hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-ghadu klinikament rilevanti matul 144 ġimġha f'dan l-istudju.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msahħah.

B'mod globali, minħabba l-anormalitajiet fl-ghadu konsiderazzjoni minn kienu ogħla b'mod sinifikanti fil-BMD u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħha tal-ghadu u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternativi ta' trattament għandhom jiġu kkunsidrat għal pazjenti b'osteoporozi li jkunu f'riskju għoli ta' ksur.

Jekk ikun hemm suspect jew jinstabu xi anormalitajiet fl-ghadu, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

### *Effetti renali u fuq l-ghadu konsiderazzjoni pedjatrika*

Hemm incertezzi dwar it-tossicità fl-ghadu konsiderazzjoni pedjatrika mal-effetti fit-tul. Flimkien ma' dan, ir-riversibbilità ta' tossicità renali ma tistax tīgi accertata b'mod shiħ. Għalhekk, metodologija multidixxiplinarja hi rakkomandata biex wieħed jiżen b'mod adegwaw fuq baži individuali, il-bilanc tal-benefiċċju/riskju tat-trattament, biex jiġi deċiż il-monitora għix-xiera waqt it-trattament (li jinkludi deċiżjoni għat-twaqqif tat-trattament) u l-konsiderazzjoni tal-ħtieġa ta' supplementazzjoni.

#### *Effetti renali*

Reazzjonijiet avversi renali konsistenti ma' tubulopatija renali prossimali ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 li għandhom minn sentejn sa < 12-il sena fi studju kliniku GS-US-104-0352 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

#### *Monitora għixx renali*

Il-funzjoni renali (tnejħiha tal-krejatinina u serum phosphate) għandha tīgi evalwata qabel it-trattament, u mmonitorata waqt it-trattament bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

#### *Immaniġġjar renali*

Jekk il-phosphate fis-serum ikun ikkonfermat li hu < 3.0 mg/dl (0.96 mmol/l) fi kwalunkwe pazjent pedjatriku li jkun qed jirċievi tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata mill-ġdid fi żmien ġimġha, inkluż il-kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm, tal-potassium fid-demm u tal-glucose fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Jekk ikun hemm suspect jew jinstabu xi anormalitajiet fil-kliewi, għandha tinkiseb konsultazzjoni ma' nefrologist biex tīgi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil. L-interruzzjoni tat-trattament b'tenofovir disoproxil għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata.

#### *L-ghoti flimkien u riskju ta' tossicità renali*

L-istess rakkomandazzjoni japplikaw bħal fil-każ tal-adulti (ara hawn fuq).

#### *Indeboliment renali*

L-użu ta' tenofovir disoproxil muwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.2). Tenofovir disoproxil m'għandux jinbeda f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment renali u għandu jitwaqqaf f'pazjenti pedjatriċi li jiżviluppaw indeboliment renali matul it-terapija b'tenofovir disoproxil.

#### *Effetti fuq l-ghadu konsiderazzjoni pedjatrika*

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża tnaqqis fil-BMD. L-effetti tat-tibdil fil-BMD assoċjat ma' tenofovir disoproxil fuq is-saħħha tal-ghadu konsiderazzjoni pedjatriċi b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jinstabu jew ikun hemm suspect ta' xi abnormalitajiet fl-ghadam f' pazjenti pedjatriċi, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb ma' endokrinologu u/jew nefrologu.

### Mard tal-fwied

Dejta dwar is-sigurtà u l-effikaċja hi limitata ħafna f' pazjenti li kellhom trapjant tal-fwied.

Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil f' pazjenti infettati bl-HBV b'mard tal-fwied mhux kumpensat u li għandhom puntegg ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT) ta' > 9. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f' riskju oħla li jkollhom reazzjonijiet avversi serji tal-fwied jew tal-kliewi. Għalhekk, il-parametri tal-fwied, tal-marrara u tal-kliewi għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

### *Epatite li tmur ghall-agħar*

*Għall-agħar waqt it-trattament:* Epatite B kronika li tmur ghall-agħar spontanjament hija relativament komuni u kkaratterizzata minn żidiet temporanji fl-ALT tas-serum. Wara li tinbeda terapija antivirali, l-ALT tas-serum jista' jiżdied f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.8). F' pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat, dawn iż-żidiet fl-ALT tas-serum generalment ma jkun ux akkompanjati minn żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' bilirubina fis-serum jew dikumpensazzjoni epatika. Pazjenti b'cirroži jistgħu jkunu f'riskju oħla għal dikumpensazzjoni epatika wara li l-epatite tmur ghall-agħar u għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija.

*Għall-agħar wara t-twaqqif tat-trattament:* Epatite li tmur ghall-agħar b'mod akut kienet irrapprtata ukoll f' pazjenti li kienu waqqfu t-terapija kontra epatite B. Epatite li marret ghall-agħar wara t-trattament normalment kienet assocjata ma' żieda fid-DNA tal-HBV, u fil-maġgoranza tagħha dehret li hija limitata. Madankollu, epatite li tmur ghall-agħar b'mod sever, li jinkludu fatalitajiet, kienet rrappurtata. Il-funzjoni epatika għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib, ripetutament, b'eżaminazzjonijiet kliniči u tal-laboratorju għal mill-inqas 6 xhur wara t-twaqqif tat-terapija kontra epatite B. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra epatite B tista' tkun meħtieġa. F' pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew ċirroži, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkommandat, għax li l-epatite tmur ghall-agħar wara t-trattament jista' jwassal għal dikumpensazzjoni epatika.

Mard tal-fwied li jmur ghall-agħar huwa serju b'mod specjali, u xi kultant ikunu fatali f' pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat.

*Ko-infezzjoni bl-epatite C jew D:* M'hemm l-ebda dejta dwar l-effikaċja ta' tenofovir f' pazjenti ko-infettati bil-virus ta' l-epatite C jew D.

*Ko-infezzjoni bl-HIV-1 u epatite B:* Minħabba r-riskju ta' žvilupp ta' rezistenza mill-HIV, tenofovir disoproxil għandu jintuża biss bhala parti minn kors ta' kumbinazzjoni antiretroviral f' pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV. Pazjenti li digħi jebtu minn disfunzjoni tal-fwied, li tħalli epatite kronika attiva, għandhom żieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet tal-fwied waqt it-terapija antiretroviral kombinata (CART) u jeħtieġ li jiġi monitorjati skond il-prattika normali. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard tal-fwied qed imur ghall-agħar f' pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati. Madankollu, wieħed għandu jinnota li żidiet fl-ALT jistgħu jkunu parti mit-tnejhiha tal-HBV matul terapija b'tenofovir, ara hawn fuq *Epatite li tmur ghall-agħar*.

## Użu ta' certi sustanzi antivirali kontra l-virus tal-epatite C

L-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil ma' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gie muri li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plażma, speċjalment meta jintuża flimkien ma' kors għal HIV li fih tenofovir disoproxil u potenzjatur farmaċewtiku (ritonavir jew cobicistat). Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil fl-ambjent ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir u potenzjatur farmaċewtiku għadha ma' gietx stabbilità. Ir-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċċjati mal-ghoti fl-istess hin ta' ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ma' tenofovir disoproxil mogħti flimkien ma' impeditur tal-protease ta' HIV imsaħħa (eż. atazanavir jew darunavir) għandhom jiġu kkunsidrati, b'mod partikolari f'pazjenti b'riskju miżjud ta' disfunzjoni renali. Pazjenti li rċivew ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil u impeditur tal-protease ta' HIV imsaħħa għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil.

## Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretroviral tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parżjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każżejjiet hemm evidenza ta' effett tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għat-trattament tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu gestiti b'mod klinikament xieraq.

## Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kien espotti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kien jikkonċernaw b'mod predominant t-trattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewleni li kien rrappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newrotopenija), u disturbi fil-metabolizmu (iperlaktejtemja, iperlajpejżemija). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kien transitorji. Disturbi newroloġiċi li dehru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonija, konvulżjoni, imgħiba mhux normali). Bhalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew humiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu 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 newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw 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'defiċjenza immuni severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, reazzjoni infjammatorja għal patogeni opportunistiċi asintomatici jew residwali tista' sseħħ u tikkawża kundizzjonijiet kliniči serji, jew tiggrava s-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal 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 u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

## 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), kienu rrappurtati każżejjiet ta' osteonekroži, partikularment f'pazjenti li jkollhom mard tal-HIV li jkun fi stadju avvanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom ugħiġ fil-ġoghi, ebusija fil-ġoghi jew jekk ikollhom diffikultà biex jitharrku.

## Anzjani

Tenofovir disoproxil ma giex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni renali; għalhekk għandha tingħataw attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'tenofovir disoproxil.

## Eċċipjenti

Tenofovir disoproxil Mylan pilloli miksija b'rita fiha 245 mg fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott medicinali.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ibbaż fuq riżultati ta' esperimenti *in vitro* u r-rotta tal-eliminazzjoni magħrufa ta' tenofovir, il-potenzjal għall-interazzjonijiet medjata minn CYP450 li tinvolvi tenofovir ma' prodotti medicinali oħra hija baxxa.

### L-użu fl-istess ī hin muwiex rakkmandat

Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ī hin ma' prodotti medicinali oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide

Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ī hin ma' adefovir dipivoxil.

### *Didanosine*

L-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine muwiex rakkmandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

### *Prodotti medicinali eliminati mill-kliewi*

Minħabba li tenofovir hu primarjament eliminat mill-kliewi, l-ġhoti flimkien ta' tenofovir disoproxil ma' prodotti medicinali li jnaqqusu l-funzjoni tal-kliewi jew jikkompetu għas-sekrezzjoni tubulari permezz tal-proteini tat-trasport hOAT 1, hOAT 3 jew MRP 4 (eż. cidofovir) jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tenofovir u/jew il-prodotti medicinali li jingħataw flimkien.

L-użu ta' 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).

Billi tacrolimus jista' jaffettwa l-funzjoni renali, monitoraġġ mill-qrib tad-doża hu rakkmandat meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil.

## Interazzjonijiet oħra

Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti medicinali oħra jidu elenkti fit-Tabella 1 hawn taħt (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbejn kuljum b'“b.i.d.” u darba kuljum bi “q.d.”).

**Tabella 1: Interazzjonijiet bejn tenofovir disoproxil u prodotti medicinali oħra**

Prodott medicinali skond l-oqsma terapewtiċi (doža f'milligrammi)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antiretroviral</b>		
<b>Impedituri ta' protease</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni 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).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni 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).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: L-ebda effett sinifikanti fuq il-parametri PK ta' darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-espożizzjoni 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).

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>	
<b>NRTIs</b>			
Didanosine	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.	Mhux rakkomandat li tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' didanosine (ara sezzjoni 4.4).  Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, gew irrappurtati pankreatite u aċidoži lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-ghadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minħabba interazzjoni intracellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri 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 kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.	
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ġin ma' adefovir dipivoxil (ara sezzjoni 4.4).	
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	L-ebda interazzjoniċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata fl-istess ġin ma' entecavir.	

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
<b>Medicini antivirali kontra l-virus tal-epatite C</b>		
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.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plaźma li tirriżulta mill-ġħoti fl-istess ħin ta' tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofobuvir u atazanavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurta ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' ledipasvir/sofobuvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' ġietx 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>

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
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.) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet 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 għixx 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>

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahħhaħ effetti avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
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<sub>max</sub>: ↔ GS-33100<sup>72</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponentiment ta' tenofovir tista' ssahħhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
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<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plažma 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 għixx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kiewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
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% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plažma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u darunavir/ritonavir tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Is-sigurtà ta' tenofovir disoproxil meta użat ma' sofosbuvir/velpatasvir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma għix stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kiewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plažma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir u lopinavir/ritonavir tista' żžid 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 għixx stabbilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kiewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
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<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponentiment ta' tenofovir tista' ssahħah reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' efavirenz huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir. Għoti ta' sofosbuvir/velpatasvir flimkien ma' korsijiet li fihom efavirenz mhux rakkomandat.

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponentiment ta' tenofovir tista' ssahħhaħ reazzjonijiet avversi marbuta ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doza f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C<sub>max</sub>: ↑ 72% C<sub>min</sub>: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C<sub>max</sub>: ↑ 60% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 48% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir fil-plažma li tirriżulta mill-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxi laprevir 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/voxi laprevir u potenzjatur farmakokinetiku (eż. ritonavir jew cobicistat) għadha ma' ġietx stabilita.</p> <p>Il-kombinazzjoni għandha tiġi użata b'kawtela b'monitoraġġ frekwenti tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).</p>

<b>Prodott mediciinali skond l-oqsma terapeutici (doża f'milligrammi)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' 245 mg ta' tenofovir disoproxil</b>
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

<sup>1</sup> Dejta ġġenerata minn dožagg simultanju b'ledipasvir/sofosbuvir. Għot i mqassam (f'intervalli ta' 12-il siegħa) ipprovda riżultati simili.

<sup>2</sup> Il-metabolit predominant ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

<sup>3</sup> Studju mwettaq b'voxilaprevir 100 mg addizzjonali sabiex jinkisbu l-esperimenti għal voxilaprevir mistennija f'pazjenti infettati b'HCV.

### Studji li saru bi prodotti mediciinali oħra

Ma kien hemm l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiči klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata flimkien ma' emtricitabine, lamivudine, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (imsaħħah b'ritonavir), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, jew il-kontracetttiv ormonali norgestate/ethinyl oestradiol.

Tenofovir disoproxil għandu jittieħed mal-ikel, ghax dan isāħħah il-biodisponibiltà ta' tenofovir (ara sejjjoni 5.2).

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġi**

#### Tqala

Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (iktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tħosxi fil-fetū/tarbijs tat-twelid assoċjati ma' tenofovir disoproxil. Studji f'annimali ma urewx effett tħosxi fuq is-sistema riproduttiva (ara sejjjoni 5.3). L-użu ta' tenofovir disoproxil jista' jkun ikkunsidrat waqt it-tqala, jekk hemm il-bżonn għalih.

Fil-letteratura, l-esponenti għal tenofovir disoproxil fit-tielet trimestru tat-tqala ntware li jnaqqas ir-riskju ta' trasmissioni ta' HBV mill-omm għat-tarbijs jekk tenofovir disoproxil jingħata lil ommijiet, flimkien ma' globulina immuni tal-epatite B u tilqima tal-epatite B fit-trabi.

Fi tliet provi kliniči kkontrollati, total ta' 327 mara tqila b'infezzjoni kronika ta' HBV ingħataw tenofovir disoproxil (245 mg) darba kuljum mill-ġimgħa 28 sal-ġimgħa 32 tat-tqala sa minn xahar sa xahrejn wara l-ħlas; in-nisa u t-trabi tagħhom gew segwiti sa 12-il xahar wara t-twelid. Minn din id-data ma ġareg l-ebda sinjal ta' sigurtà.

## Treddigh

Generalment, jekk it-tarbija tat-twelid tkun immaniġġata b'mod adegwat għall-prevenzjoni tal-epatite B mat-twelid, omm bl-epatite B tista' tredda' lit-tarbija tagħha.

Tenofovir huwa eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi ħafna u l-esponent tat-trabi mill-ħalib tas-sider huwa kkunsidrat żgħir ħafna. Għalkemm id-data fit-tul hija limitata, ma ġiet irrapportata l-ebda reazzjoni avversa fi trabi mredden, u ommijiet infettati bl-HBV li jużaw tenofovir disoproxil jistgħu jreddgħu.

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

## Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

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

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Epatite li tmur għall-agħar b'mod akut kienet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu t-trattament kif ukoll f'pazjenti li waqqfu t-terapija kontra epatite B (ara sezzjoni 4.4).

#### Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-istima ta' reazzjonijiet avversi għal tenofovir disoproxil hi bbażata fuq dejta dwar is-sigurtà minn esperjenza minn studji kliniči u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma ppreżentati f'Tabella 2.

*Studji kliniči dwar HIV-1:* L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HIV-1 hija bbażata fuq l-esperjenza miksuba f'żewġ studji f'653 pazjent esperenzati bit-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 443) jew plaċebo (n = 210) ikkombinati ma' prodotti mediciċinali antiretroviral oħra għal 24 gimħa u ukoll fi studju komparativ double-blind ikkontrollat li fih 600 pazjent li qatt ma kienu ħadu din it-trattament qabel, irċivew it-trattament b'245 mg tenofovir

disoproxil (n = 299) jew stavudine (n = 301) ikkombinati ma' lamivudine u efavirenz għal 144 ġimgħa.

*Studji kliniči dwar epatite B:* L-istima ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studju kliniku dwar HBV hija primarjament ibbażata fuq l-esperjenza f'żewġ studji komparativi, double-blind u kkontrollati fuq 641 pazjent adult b'epatite B kronika u mard tal-fwied kumpensat li rċivew trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kuljum (n = 426) jew adefovir dipivoxil 10 mg kuljum (n = 215) għal 48 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati bit-tkomplija tat-trattament għal 384 ġimgħa kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil. Wara tnaqqis inizjali ta' madwar -4.9 ml/min (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) jew -3.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (bl-użu tal-ekwazzjoni tal-modifikazzjoni tad-dieta f'mard renali [MDRD]) wara l-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament, ir-rata ta' tnaqqis annwali wara l-linja baži tal-funzjoni renali rrappurtata f'pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kienet ta' -1.41 ml/min kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni Cockcroft-Gault) u -0.74 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> kull sena (bl-użu tal-ekwazzjoni MDRD).

*Pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat:* Il-profil tas-sigurtà ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat kien evalwat fi studju (GS-US-174-0108) double-blind, ikkontrollat b'mod attiv li fih il-pazjenti adulti rċivew trattament b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45) jew entecavir (n = 22) għal 48 ġimgħa.

Fil-fergħa tal-istudju dwar tenofovir disoproxil, 7% tal-pazjenti waqqfu t-trattament minħabba avvenimenti avvers; 9% tal-pazjenti kellhom żieda kkonfermata fil-krejatinina fis-serum ta'  $\geq 0.5$  mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta'  $< 2$  mg/dl sa ġimgħa 48; ma kien hemm l-ebda differenzi statistikament sinifikanti bejn il-fergħat tal-istudju dwar tenofovir kombinat u l-fergħa tal-istudju dwar entecavir. Wara 168 ġimgħa, 16% (7/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 4% (2/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 14% (3/22) tal-grupp ta' entecavir esperjenzaw nuqqas ta' tollerabilità. Tlettax fil-mija (6/45) tal-grupp ta' tenofovir disoproxil, 13% (6/45) tal-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil, u 9% (2/22) tal-grupp ta' entecavir kellhom żieda kkonfermata fil-krejatinina fis-serum ta'  $\geq 0.5$  mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta'  $< 2$  mg/dl.

F'ġimgħa 168, f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat, ir-rata ta' mewt kienet ta' 13% (6/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 11% (5/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 14% (3/22) fil-grupp ta' entecavir. Ir-rata ta' karċinoma epatoċċellulari kienet ta' 18% (8/45) fil-grupp ta' tenofovir disoproxil, 7% (3/45) fil-grupp ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil u 9% (2/22) fil-grupp ta' entecavir.

Individwi b'puntegg ġħoli ta' CPT fil-linjalba baži kienu f'riskju ogħla li jiżviluppa avvenimenti avversi serji (ara sezzjoni 4.4).

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

Ir-reazzjonijiet avversi b'rabta suspecta (almenu possibbli) mat-trattament huma elenkati 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 huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Il-frekwenza hija deskritta bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ) jew rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ).

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

Frekwenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni ħafna:	ipofosfatimja <sup>1</sup>
Mhux komuni:	ipokalimja <sup>1</sup>
Rari:	aċidoži lattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna:	sturdament
Komuni:	uġiġħ ta' ras
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dijarrea, rimettar, tqalligh
Komuni:	uġiġħ addominali, nefha addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żieda fit-transaminases
Rari:	stejatoži epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni ħafna:	raxx
Rari:	anġjoedema
<i>Disturbi muskulu-skeletriċi u tat-tessuti konnetivi:</i>	
Mhux komuni:	rabdomijolosi <sup>1</sup> , dghajufija fil-muskoli <sup>1</sup>
Rari:	osteomalacia (li tidher bħala wgiġħ fl-ġħadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) <sup>1, 2</sup> , majopatija <sup>1</sup>
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</i>	
Mhux komuni:	żieda fil-krejatinina, tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi)
Rari:	kollass tal-kliewi akut, kollass tal-kliewi, nekroži tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite interstizzjali akuta) <sup>2</sup> , dijabete <i>insipidus</i> nefrogenika
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna:	astenja
Komuni:	għejja kbira

<sup>1</sup> Din ir-reazzjonji avversa tista' ssehh bhala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrat li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

<sup>2</sup> Din ir-reazzjonji avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda mhux osservata fi studji kliniči kkontrollati randomised jew il-programm ta' aċċess imkabbar ta' tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmati mill-kalkulazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniči kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *HIV-I u epatite B:*

##### *Indeboliment renali*

Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża ħsara renali, il-monitoraġġ tal-funzjoni renali hu rakkomandat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 *Sommarju tal-profil tas-sigurtà*). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret ghall-ahjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tnejħiha tal-krejatinina m'għaddietx kompletement 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 hin) 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 każżejjiet ta' aċidoži lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretroviral oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippredisponu bħal pazjenti b'marda mhux kumpensata tal-fwied, jew pazjenti li jirċievu 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.

#### *HIV-1:*

##### *Parametri metabolici*

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

##### *Sindromu tar-riattivitàazzjoni immuni*

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

##### *Osteonekroži*

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

#### *Epatite B:*

##### *Epatite li tmur għall-agħar waqt it-trattament*

Fi studji fuq pazjenti li qatt ma' ngħataw nukleosides židiet tal-ALT waqt it-trattament ta' > 10 darbiet iż-żejjed mill-ULN (limitu ta' fuq tan-normal) u iktar mid-doppju tal-linjal baži seħħew fi 2.6% tal-pazjenti li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil. Żidiet tal-ALT waqt it-trattament kellhom medjan ta' ħin biex jibdew ta' 8 ġimħat, fiequ bit-tkomplija tat-trattament, u, fil-maġġoranza tal-kazijiet, kienu assoċjati ma' tnaqqis ta'  $\geq 2 \log_{10}$  kopja/ml ta' viri li seħħet qabel jew fl-istess ħin maż-żieda fl-ALT. Il-monitoraġġ perjodiku tal-funzjoni epatika hu rakkommandat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

##### *Epatite li tmur għall-agħar wara t-twaqqif tat-trattament*

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

##### *HIV-1*

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq żewġ studji randomised (studji GS-US-104-0321 u GS-US-104-0352) f'184 pazjenti pedjatriċi infettati b'HIV-1 (minn età ta' sentejn sa < 18-il sena) li rċivew it-trattament b'tenofovir disoproxil (n = 93) jew bil-plaċebo/komparatur attiv (n = 91) flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra għal 48 ġimħa (ara sezzjoni 5.1). Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċivew trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji kliniči ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjoni 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1*).

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

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjatriku (9.0%) esposti għal tenofovir disoproxil (esponent medjan ta' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimħa) 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 rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmat (GFR) b'valuri bejn 70 u 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Fosthom, 3 pazjenti kellhom tnaqqis klinikament sinifikanti fil-GFR stmat li marret għall-ahjar wara li twaqqa' tenofovir disoproxil.

### *Epatite B kronika*

L-istima ta' reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq studju randomised (studju GS-US-174-0115) f' 106 pazjenti adolexxenti (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) b'epatite B kronika li kienu qed jircieu trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew plačebo (n = 54) għal 72 ġimgha u studju randomised (Studju GS-US-174-0144) f' 89 pazjent b'epatite B kronika (b'età minn sentejn sa < 12-il sena) li kienu qed jircieu trattament b'tenofovir disoproxil (n = 60) jew plačebo (n = 29) għal 48 ġimgha. Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi li rċivew it-trattament b'tenofovir disoproxil kienu konsistenti ma' dawk osservati fi studji klinici ta' tenofovir disoproxil fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.8 *Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi u 5.1*).

Tnaqqis fil-BMD ġie osservat f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HBV b'età minn sentejn sa < 18-il sena. Il-punteggi Ż tal-BMD osservati f'individwi li rċivew tenofovir disoproxil kienu iktar baxxi minn dawk osservati f'individwi li rċivew plačebo (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### Popolazzjoni(jiet) speċjali oħrajn

#### *Anzjani*

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

#### *Pazjenti b'indeboliment renali*

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

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi sospettati

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

## **4.9 Doža eċċessiva**

### Sintomi

Jekk iseħħi każ ta' doža eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal sinjali ta' tossiċità (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3), u t-trattament ta' appoġġ regolari għandu jingħata kif meħtieg.

### Immaniġġjar

Tenofovir jista' jitneħħha permezz ta' dijaliżi tad-demm; it-tnejħija b'dijaliżi tad-demm medjana ta' tenofovir hi ta' 134 ml/min. Mhx magħruf jekk tenofovir jistax jitneħħha permezz ta' dijaliżi peritoneali.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05AF07

## Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Tenofovir disoproxil maleate huwa sustanza ta' maleate tal-prodroga tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil huwa assorbit u mibdul għas-sustanza attiva tenofovir, li hija analoga ta' nukleoside monophosphate (nukleotide). Imbagħad tenofovir jinbidel ghall-metabolit attiv, tenofovir diphosphate, terminatur tal-katina obligate, permezz ta' enzimi cellulari espressi b'mod konstitutiv. Il-ħin biex il-livell ta' tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs huwa ta' 10 sigħat ġewwa c-cella f'celluli mononukleari tad-demm periferali (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) attivati u 50 siegħa f'dawk li qed jistrieħu. Tenofovir diphosphate jinibixxi l-polimerases tar-reverse transcriptase tal-HIV u l-polymerase tal-HBV permezz ta' kompetizzjoni diretta li teħel mas-sottostrat naturali tad-deoxyribonukleotide u, wara l-inkorporazzjoni ġid-DNA, permezz tat-terminazzjoni tal-katina tad-DNA. Tenofovir diphosphate huwa impeditur dghajnejf tal-polimerases cellulari  $\alpha$ ,  $\beta$ , u  $\gamma$ . F'konċentrazzjonijiet sa 300  $\mu\text{mol/l}$ , tenofovir ma wera l-ebda effett fuq is-sintesi mitokondrijali tad-DNA jew fuq il-produzzjoni ta' l-acidu lattiku f'assay *in vitro*.

### *Deja dwar l-HIV*

*Attività antivirali HIV in vitro:* Il-konċentrazzjoni ta' tenofovir meħtieġa għall-inibuzzjoni ta' 50% ( $\text{EC}_{50}$ ) ta' l-istrejn naturali mrobbi fil-laboratorju HIV-1<sub>III B</sub> huwa 1-6  $\mu\text{mol/l}$  f'razza ta' c-celluli tal-limfojde u 1.1  $\mu\text{mol/l}$  kontra HIV-1 primarja sottotip B iżolati f'PBMCs. Tenofovir huwa ukoll attiv kontra s-sottotipi A, C, D, E, F, G, u O ta' HIV-1 u kontra HIV<sub>BaL</sub> f'c-celluli makrofaġi/monocistiċi primarji. Tenofovir juri aktarattività *in vitro* kontra HIV-2, b' $\text{EC}_{50}$  ta' 4.9  $\mu\text{mol/l}$  f'c-celluli MT-4.

*Rezistenza:* Strejns ta' HIV-1 bi tnaqqis fis-sensittività għal tenofovir u b'mutazzjoni K65R f'reverse transcriptase intagħżlu *in vitro* u f'xi pazjenti (ara Effikaċċja klinika u sigurtà). Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti li mhux l-ewwel darba li nghataw sustanzi antiretroviral bi strejns bil-mutazzjoni K65R (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 reverse transcriptase intgħaż-żejt minn tenofovir u tirriżulta fis-sensittività mnaqqsa ta' livell baxx għal tenofovir.

Studji klinici fuq pazjenti esperjenzati bit-trattament evalwaw l-attività kontra l-HIV ta' tenofovir disoproxil 245 mg kontra strejns ta' HIV-1 b'rezistenza għal impedituri ta' nukleoside. Ir-riżultati jindikaw li pazjenti li l-marda tal-HIV tagħhom kellha 3 jew aktar mutazzjonijiet assoċjati ma' l-analogi ta' thymidine (TAMs) li kienu jinkludu l-mutazzjoni M41L jew L210W reverse transcriptase wrew tnaqqis fir-respons għat-terapija ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

### Effikaċċja klinika u sigurtà

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

Fl-istudju GS-99-907, 550 pazjenti adulti esperjenzati bit-trattament u kienu ttrattati bi plaċebo jew 245 mg tenofovir disoproxil għal 24 ġimgħa. Il-medja baži ta' l-ghadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 427 c-celluli/mm<sup>3</sup>, il-medja baži tal-plaźma HIV-1 RNA kienet ta' 3.4 log<sub>10</sub> kopja/ml (78% tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri ta' < 5,000 kopja/ml) u d-dewmien medju tat-trattament għal HIV mogħti qabel kien ta' 5.4 snin. L-analizi ġenotipika baži ta' HIV iżolati minn 253 pazjenti wriet li 94% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet rezistenti għal HIV-1 assoċjat ma' l-impedituri ta' nukleoside reverse transcriptase, 58% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' protease u 48% kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' l-impedituri ta' non-nukleoside reverse transcriptase.

F'Ġimgħa 24, il-bidla medja imkejla fuq ħin bil-linja baži f'log<sub>10</sub> livelli ta' plazma HIV-1 RNA (DAVG<sub>24</sub>) kienet ta' -0.03 log<sub>10</sub> kopja/ml u ta' -0.61 log<sub>10</sub> kopja/ml għall-plaċebo u reċipienti ta' 245 mg tenofovir disoproxil ( $p < 0.0001$ ). Differenza sinifikanti fl-istatistika favur 245 mg tenofovir disoproxil dehret fil-bidla medja imkejla fuq ħin minn linja baži f'Ġimgħa 24 (DAVG<sub>24</sub>) għall-ghadd ta' CD4 (+13 c-celluli/mm<sup>3</sup> għal 245 mg tenofovir disoproxil kontra -11 c-celluli/mm<sup>3</sup> għall-plaċebo, valur  $p = 0.0008$ ). Ir-reazzjoni antivirali għal tenofovir disoproxil kienet tajba tul it-48 ġimgħa (DAVG<sub>48</sub> kien ta' -0.57 log<sub>10</sub> kopja/ml, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt 400 jew

50 kopja/ml kien ta' 41% u 18% rispettivamente). Tmien pazjenti (2%) li ħadu t-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil 245 mg žviluppaw il-mutazzjoni K65R matul l-ewwel 48 ġimgha.

Il-faži ta' l-istudju GS-99-903 ikkontrollat b'mod attiv li sar matul 144 ġimgha u double-blind evalwa l-effiċjenza u s-sigurtà ta' 245 mg tenofovir disoproxil kontra stavudine meta użat f'kumbinazzjoni ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti infettati b'HIV-1, li qatt ma ħadu terapija antiretroviral. Il-medja tal-linja baži ta' l-ghadd taċ-ċelluli CD4 kien ta' 279 ċellula/mm<sup>3</sup>, il-medja baži tal-plažma HIV-1 RNA kienet ta' 4.91 log<sub>10</sub> kopja/ml, 19% tal-pazjenti kellhom infezzjoni sintomatika ta' HIV-1 u 18% kellhom AIDS. Il-pazjenti kienu mqassmin skond il-linja baži HIV-1 RNA u l-ghadd ta' CD4. Tlieta u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom ammont ta' viri baži ta' > 100,000 kopja/ml u 39% kellhom ghadd taċ-ċelluli CD4 < 200 ċellula/ml.

B'analizi bil-ħsieb li tfejjaq (tagħrif nieqes u tibdil fit-terapija antiretroviral (ART) hu kkunsidrat bhala falliment), il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt l-400 kopja/ml u l-50 kopja/ml fl-48 ġimħa ta' trattament kien ta' 80% u 76% rispettivamente fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 84% u 80% fil-fergħa ta' stavudine. F'144 ġimħa, il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV-1 RNA taħt l-400 kopja/ml u l-50 kopja/ml kien ta' 71% u 68% rispettivamente fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, meta mqabbel ma' 64% u 63% fil-fergħa ta' stavudine.

Il-bidla medja tal-linja baži għal HIV-1 RNA u l-ghadd ta' CD4 fi 48 ġimħa ta' trattament kienu simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.09 u -3.09 log<sub>10</sub> kopja/ml; +169 u 167 ċellula/mm<sup>3</sup> fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivamente). F'144 ġimħa ta' trattament, il-bidla medja mil-linja baži baqgħet simili fiż-żewġ gruppi li ħadu t-trattament (-3.07 u -3.03 log<sub>10</sub> kopja/ml; +263 u +283 ċellula/mm<sup>3</sup> fil-gruppi ta' 245 mg tenofovir disoproxil u stavudine, rispettivamente). Reazzjoni konsistenti għat-trattament b'245 mg tenofovir disoproxil dehret irrispettivamente bil-linja baži ta' HIV-1 RNA u l-ghadd ta' CD4.

Il-mutazzjoni f'K65R seħħet f'perċentwal kemmxejn oħħla ta' pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil milli fil-grupp ta' kontroll attiv (2.7% kontra 0.7%). Reżistenza għal efavirenz jew lamivudine jew seħħet qabel jew fl-istess ħin ma' 1-iżvilupp ta' K65R fil-każijiet kollha. Tmien pazjenti kellhom HIV li wriet K65R fil-fergħa ta' 245 mg tenofovir disoproxil, 7 minn dawn il-każijiet seħħew matul l-ewwel 48 ġimħa tat-trattament u l-aħħar wieħed seħħ fis-96 ġimħa. L-ebda žvilupp ieħor ta' K65R ma kien osservat sal-144 ġimħa. Pazjent wieħed fil-parti tal-istudju dwar tenofovir disoproxil žviluppa s-sostituzzjoni K70E fil-virus tiegħu. Miż-żewġ analizi ġenotipiċi u fenotipiċi ma' kienx hemm evidenza ta' rotot oħra għar-reżistenza għal tenofovir.

#### *Dejta dwar l-HBV*

*Attività antivirale tal-HBV in vitro:* L-attività antivirale *in vitro* ta' tenofovir kontra l-HBV kienet evalwata fir-razza ta' ċelluli HepG2 2.2.15. Il-valuri EC<sub>50</sub> għal tenofovir kienu fil-medda ta' 0.14 sa 1.5 μmol/l, bil-valuri CC<sub>50</sub> (50% ta' konċentrazzjoni taċ-ċitotossicità) ta' > 100 μmol/l.

**Reżistenza:** Ma kienu identifikati l-ebda mutazzjonijiet tal-HBV assoċjati mar-reżistenza għal tenofovir disoproxil (ara Effikaċċja klinika u sigurtà). F'assagiġi bbażati fuq iċ-ċelluli, strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtV173L, rtL180M, u rtM204I/V assoċjati ma' reżistenza għal lamivudine u telbivudine, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.7 sa 3.4 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu l-mutazzjonijiet rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V u rtM250V assoċjati ma' reżistenza għal entecavir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 0.6 sa 6.9 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Strejns tal-HBV li jesprimu mutazzjonijiet rtA181V u rtN236T assoċjati ma' reżistenza għal adefovir, urew sensitività għal tenofovir li tvarja minn 2.9 sa 10 darbiet iktar minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus. Viruses li kien fihom il-mutazzjoni rtA181T baqgħu sensitivi għal tenofovir b'valuri EC<sub>50</sub> li kienu 1.5 drabi iżjed minn dik ta' l-istrejn naturali tal-virus.

## Effikaċċja klinika u sigurtà

Id-dimostrazzjoni tal-benefiċċju ta' tenofovir disoproxil f'mard kumpensat u mhux kumpensat hi bbażata fuq risponsi viroloġiči, bijokimiċi u serologiċi f'pazjenti adulti b'epatite B kronika b'HBeAg pozittiv u b'HBeAg negattiv. Pazjenti ttrattati kienu jinkludu dawk li qatt ma kienu hadu din it-terapija qabel, dawk li nghataw lamivudine, dawk li nghataw adefovir dipivoxil u pazjenti b'mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja baži. Intwera wkoll benefiċċju bbażat fuq risponsi istologiči f'pazjenti kumpensati.

*Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied kumpensat f'għimġha 48 (studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103)*

Rizultati wara 48 ġimġha minn żewġ studji ta' faži 3 li kienu randomised u double-blind li qabblu tenofovir disoproxil ma' adefovir dipivoxil f'pazjenti adulti b'mard tal-fwied kumpensat huma ppreżentati f'Tabella 3 hawn taħt. Studju GS-US-174-0103 twettaq fuq 266 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg pozittivi filwaqt li studju GS-US-174-0102 twettaq fi 375 (randomised u ttrattati) pazjenti li kienu HBeAg negattivi u HBeAb pozittivi.

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

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

**Tabella 3: Parametri tal-effikaċċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u f'pazjenti li kienu pozittivi għal HBeAg kumpensat f'għimġha 48**

	<b>Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)</b>	<b>Studju 174-0103 (HBeAg pozittiv)</b>		
Parametru	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
<b>Rispons shih (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Istologija</b> Rispons istologiku (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Tnaqqis medjan fid-DNA tal-HBV mill-linja baži<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> kopja/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
<b>DNA tal-HBV (%)</b> < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> ALT normalizzat <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologija (%)</b> Tnaqqis/serokonverżjoni ta' HBeAg Tnaqqis/serokonverżjoni ta' HBsAg	mhux applikabbi 0/0	mhux applikabbi 0/0	22/21 3*/1	18/18 0/0

\* Valur p<sub>versus</sub> adefovir dipivoxil ta' < 0.05.

<sup>a</sup> Rispons shih definit bħala livelli tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml u titjib fil-puntegg nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret ghall-agħar il-fibroži ta' Knodell.

<sup>b</sup> Titjib fil-puntegg nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti mingħajr ma marret ghall-agħar il-fibroži ta' Knodell.

<sup>c</sup> Tibdil medjan mil-linja baži DNA tal-HBV sempliċiment tirrifletti d-differenza bejn id-DNA tal-HBV fil-linja baži u l-limitu ta' l-osservazzjoni (LOD) ta' l-assaġġ.

<sup>d</sup> Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oħla mill-ULN fil-linja baži.

Tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' porzjonijiet akbar b'mod sinifikanti ta' pazjenti b'DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata (< 169 kopja/ml [ $< 29 \text{ IU/ml}$ ]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' l-assaġġ Roche Cobas Taqman HBV), meta mqabbel ma' adefovir dipivoxil (studju GS-US-174-0102; 91%, 56% u studju GS-US-174-0103; 69%, 9%), rispettivament.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbi f'pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides (n = 51) u pazjenti li qatt ma' nghataw nukleosides (n = 375) u f'pazjenti b'ALT normali (n = 21) u ALT anormali (n = 405) fil-linja baži meta l-istudji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 kienu kkombinati. Disa' u erbgħin mill-51 pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides, kienu ttrattati b'lamivudine fil-passat. Tlieta u sebgħin fil-mija ta' pazjenti li fil-passat ingħataw in-nukleosides u 69% tal-pazjenti li qatt ma' nghataw nukleosides irnexxielhom jiksbu rispons shiħ għat-trattament; 90% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nukleosides u 88% li fil-passat qatt ma' nghataw nukleosides kisbu trażżeen tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml. Il-pazjenti kollha b'ALT normali fil-linja baži u 88% ta' pazjenti b'ALT anormali fil-linja baži kisbu trażżeen tad-DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/ml.

#### *Esperjenza lilhemm minn 48 ġimgħa fī studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103*

Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, wara li rċiew trattament double-blind għal 48 ġimgħa (jew tenofovir disoproxil 245 mg jew adefovir dipivoxil 10 mg), il-pazjenti li qalbu mingħajr l-ebda interruzzjoni fit-trattament għal tenofovir disoproxil open-label. Fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103, 77% u 61% tal-pazjenti komplew fl-istudju sa 288 ġimgħa, rispettivament. F'ġimħat 96, 144, 192, 240, 288 u 384, it-trażżeen viral, ir-risponsi bijokimiċi u serologiċi nżammu bit-tkomplja tat-trattament b'tenofovir disoproxil (ara Tabelli 4 u 5 hawn taħt).

**Tabella 4: Parametri tal-effikaċċja f'pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat f'ġimħa 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label**

Parametru <sup>a</sup>	Studju 174-0102 (HBeAg negattiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg (bhala ) n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
<b>Ġimħa</b>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>DNA tal-HBV (%) &lt; 400 kopja/ml (&lt; 69 IU/ml)</b>	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
<b>ALT (%) ALT normalizzat<sup>d</sup></b>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
<b>Serologija (%)</b>												
Tnaqqis/sero-konverżjoni ta' HbeAg	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 1/1 <sup>n</sup>	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 0/0	mhux appli-kabbli 0/0 <sup>k</sup>	mhux appli-kabbli 1/1 <sup>n</sup>	mhux appli-kabbli 1/1 <sup>n</sup>
Tnaqqis/sero-konverżjoni ta' HbsAg												

<sup>a</sup> Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analiżi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimħa 384 minħabba riżultat aħħari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spicċaw ġimħa 384, huma inklużi fid-denominatur.

<sup>b</sup> 48 ġimħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 ġimħa open-label.

<sup>c</sup> 48 ġimħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 ġimħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>d</sup> Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oħla mill-ULN fil-linja baži.

<sup>e</sup> 48 ġimħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 ġimħa open-label.

<sup>f</sup> 48 ġimħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 ġimħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>g</sup> 48 ġimħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 ġimħa open-label.

<sup>h</sup> 48 ġimħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 ġimħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>i</sup> 48 ġimħa ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 ġimħa open-label.

<sup>j</sup> 48 ġimħa ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 ġimħa ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>k</sup> Pazjent wieħed f'dan il-grupp sar negattiv għal HBsAg ghall-ewwel darba fil-viżta ta' ġimgha 240 u kien għadu fl-istudju fil-hin li d-dejta twaqqfet. Madankollu, it-telf tal-HBsAg fl-individwu fl-ahħar mill-ahħar giekk konfermat fil-viżta sussegwenti.

<sup>l</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 ġimgha open-label.

<sup>m</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>n</sup> Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jeskludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

<sup>o</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 ġimgha open-label.

<sup>p</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

**Tabella 5: Parametri tal-effikaċċja f'pazjenti li kienu pozittivi għal HBeAg kumpensat f'ġimha 96, 144, 192, 240, 288 u 384 ta' trattament open-label**

Parametru <sup>a</sup>	Studju 174-0103 (HBeAg pozittiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg maqlub għal tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
<b>Ġimgha</b>	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>DNA tal-HBV (%)</b> < 400 kopja/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALT (%)</b> ALT normalizzat <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologija (%)</b>												
Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HbeAg	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Tnaqqis/ serokonverżjoni ta' HbsAg	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>i</sup>	12/ 8 <sup>i</sup>	15/ 12 <sup>i</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>i</sup>	11/ 10 <sup>i</sup>	13/ 11 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> Ibbażat fuq algoritmu ta' evalwazzjoni fit-tul (analizi LTE) - Pazjenti li waqqfu l-istudju fi kwalunkwe żmien qabel ġimħa 384 minħabba riżultat aħħari definit mill-protokoll, kif ukoll dawk li spicċaw ġimħa 384, huma inklużi fid-denominatur.

<sup>b</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 48 ġimgha open-label.

<sup>c</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>d</sup> Il-popolazzjoni użata għal analiżi tan-normalizzazzjoni tal-ALT kienet tħinkludi biss pazjenti b'ALT li kien oħla mill-ULN fil-linjal baži.

<sup>e</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 96 ġimgha open-label.

<sup>f</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 96 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>g</sup> Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jinkludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 144 ġimgha open-label.

<sup>i</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 144 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>j</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 192 ġimgha open-label.

<sup>k</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 192 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>l</sup> Il-figuri pprezentati huma perċentwali kumulattivi bbażati fuq analiżi Kaplan Meier li jeskludu dejta miġbura wara ż-żieda ta' emtricitabine ma' tenofovir disoproxil open-label (KM-tenofovir disoproxil).

<sup>m</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 240 ġimgha open-label.

<sup>n</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 240 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

<sup>o</sup> 48 ġimgha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn 336 ġimgha open-label.

<sup>p</sup> 48 ġimgha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn 336 ġimgha ta' tenofovir disoproxil open-label.

Dejta akkoppjata fil-linjal baži u bijopsija tal-fwied f'ġimħa 240 kienet disponibbli għal 331/489 pazjenti li baqgħu fi studji GS-US-174-0102 u GS-US-174-0103 f'ġimħa 240 (ara Tabella 6 hawn taħt). Hamsa u disghin fil-mija (225/237) tal-pazjenti mingħajr cirroži fil-linjal baži u 99% (93/94) tal-pazjenti b'cirroži fil-linjal baži jew ma kellhom l-ebda bidla jew titnej fil-fibroži (punteggia tal-fibroži ta' Ishak). Mill-94 pazjent b'cirroži fil-linjal baži (punteggia tal-fibroži ta' Ishak: 5-6), 26% (24) ma kelhom l-ebda bidla fil-punteggia tal-fibroži ta' Ishak u 72% (68) kellhom rigressjoni ta' cirroži sa' ġimħa 240 bi tnaqqis fil-punteggia tal-fibroži ta' Ishak ta' mill-inqas 2 punti.

**Tabella 6: Rispons istologiku (%) f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg kumpensat u pozittivi għal HBeAg kumpensat f'ġimġha 240 meta mqabbla mal-linjal baži**

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

<sup>a</sup> Il-popolazzjoni użata għal analizi ta' istologija kienet tħinkludi biss pazjenti b'dejta disponibbi tal-bijopsja tal-fwied (Nieqsa = Eskluži) sa ġimġha 240. Ir-rispons wara ż-żieda ta' emtricitabine hu eskluz (total ta' 17-il individwu fiż-żewġ studji).

<sup>b</sup> Titjib fil-puntegg nekroinfjammatorju ta' Knodell ta' mill-inqas 2 punti minghajr ma marret għall-agħar il-fibroži ta' Knodell.

<sup>c</sup> 48 ġimġha ta' tenofovir disoproxil double-blind segwiti minn sa 192 ġimġha open-label.

<sup>d</sup> 48 ġimġha ta' adefovir dipivoxil double-blind segwiti minn sa 192 ġimġha ta' tenofovir disoproxil open-label.

*L-esperjenza f'pazjenti infettati wkoll bl-HIV u li kellhom esperjenza ta' lamivudine fil-passat*  
Fi studju randomised li dam 48 ġimġha, ikkontrollat u double-blind, dwar tenofovir disoproxil 245 mg f'pazjenti adulti ko-infettati bl-HIV-1 u bl-epatite B kronika li fil-passat ingħataw lamivudine (studju ACTG 5127), il-medja tal-livelli tas-serum DNA tal-HBV fil-linjal baži f'pazjenti randomised fil-parti ta' 1-istudju dwar tenofovir kienet ta'  $9.45 \log_{10}$  kopja/ml (n = 27). It-trattament b'tenofovir disoproxil 245 mg kien assoċjat ma' bidla medja tad-DNA tal-HBV fis-serum mil-linjal baži, fil-pazjenti li għalihom kien hemm dejta ta' 48 ġimġha, ta'  $-5.74 \log_{10}$  kopja/ml (n = 18). Flimkien ma' dan, 61% tal-pazjenti kellhom ALT normali f'ġimġha 48.

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tenofovir disoproxil 245 mg jew ta' tenofovir disoproxil 245 mg flimkien ma' 200 mg ta' emtricitabine għiet evalwata fi studju randomised u double-blind (studju GS-US-174-0106), f'pazjenti adulti li kienu HBeAg pozittivi u pazjenti adulti li kienu HBeAg negattivi li kellhom viremija persistenti (DNA tal-HBV ta'  $\geq 1,000$  kopja/ml) waqt li kien qed jircievu adefovir dipivoxil 10 mg għal iktar minn 24 ġimġha. Fil-linjal baži, 57% tal-pazjenti randomised għal tenofovir disoproxil kontra 60% tal-pazjenti randomised għal emtricitabine flimkien ma' grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil, kienu ttrattati fil-passat b'lamivudine. Globalment, f'ġimġha 24, it-trattament b'kors li kien fih tenofovir disoproxil, irriżulta f'66% (35/53) tal-pazjenti b'DNA tal-HBV ta'  $< 400$  kopja/ml ( $< 69$  IU/ml) kontra 69% (36/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.672). Flimkien ma' dan, 55% (29/53) tal-pazjenti ttrattati b'tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV li ma setgħetx tkun osservata ( $< 169$  kopja/ml [ $< 29$  IU/ml]; il-limitu tal-kwantifikazzjoni ta' 1-assaġġ Roche Cobas TaqMan HBV) kontra 60% (31/52) tal-pazjenti ttrattati b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (p = 0.504). Il-paraguni bejn il-gruppi tat-trattament lilhemm minn ġimġha 24 huma diffiċċli biex wieħed jinterpretahom għax l-investigaturi kellhom l-għażla li jintensifikaw it-trattament għal open-label emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil. Studji fit-tul biex jevalwaw il-benefiċċju/riskju tal-biterapija b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil f'pazjenti b'monoinfezzjoni ta' HBV għadhom għaddejjin.

#### *Esperjenza f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat f'48 ġimġha (studju GS-US-174-0108)*

Studju GS-US-174-0108 huwa studju randomised, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv, li evalwa s-sigurtà u l-effikaċja ta' tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil (n = 45), u entecavir (n = 22), f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat. Fil-fergħa tal-istudju bit-trattament b'tenofovir disoproxil, il-pazjenti kellhom medja ta' puntegg CPT ta' 7.2, medja ta' DNA tal-HBV ta'  $5.8 \log_{10}$  kopja/ml u medja ta' ALT fis-serum ta' 61 U/l fil-linjal baži. Tnejn u erbgħin fil-mija (19/45) tal-pazjenti kellhom mill-inqas 6 xhur li fihom fil-passat ingħataw lamivudine, 20% (9/45) tal-pazjenti ngħataw adefovir dipivoxil fil-passat u 9 minn 45 pazjent (20%) kellhom mutazzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linjal baži. Ir-riżultati aħħarin tas-sigurtà ko-primerja kienu t-twaqqif minħabba avveniment avvers u żieda

kkonfermata fil-krejatinina fis-serum ta'  $\geq 0.5$  mg/dl jew phosphate fis-serum ikkonfermat ta'  $< 2$  mg/dl.

F'pazjenti b'punteggi CPT ta'  $\leq 9$ , 74% (29/39) ta' tenofovir disoproxil, u 94% (33/35) tal-gruppi tat-trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, kisbu DNA tal-HBV  $< 400$  kopja/ml wara 48 ġimħa ta' trattament.

Globalment, id-dejta miskuba minn dan l-istudju hi limitata wisq biex wieħed jasal għal xi konklużjonijiet definitivi dwar il-paragun ta' emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kontra tenofovir disoproxil, (ara Tabella 7 hawn taħt).

**Tabella 7: Parametri tas-sigurtà u l-effikaċċja f'pazjenti b'mard tal-fwied mhux kumpensat f'ġimħa 48**

Parametru	Studju 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg jew 1 mg) n = 22
Nuqqas ta' tollerabilità (twaqqif permanenti tal-mediciċina tal-istudju minħabba li jiżviluppaw avvenimenti avversi (AE) mit-trattament) n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Żieda kkonfermata fil-krejatinina fis-serum ta' $\geq 0.5$ mg/dl mil-linja baži jew serum phosphate ikkonfermat ta' $< 2$ mg/dl n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
DNA tal-HBV n (%) $< 400$ kopja/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT Normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Tnaqqis ta' $\geq 2$ punti fis-CPT mil-linja baži n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Bidla medja mil-linja baži fil-puntegg CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Bidla medja mil-linja baži fil-puntegg MELD (Model for End-Stage Liver Disease)	-1.8	-2.3	-2.6

<sup>a</sup> valor p li qabbel il-ferghat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergha tal-istudju dwar entecavir = 0.622,

<sup>b</sup> valor p li qabbel il-ferghat tal-istudju dwar tenofovir kombinat kontra l-fergha tal-istudju dwar entecavir = 1.000.

#### *Esperjenza lilhemm minn 48 ġimħa f'i studju GS-US-174-0108*

Bl-użu ta' wieħed li ma wasalx sal-ahħar/qlib = analizi tal-falliment, 50% (21/42) tal-individwi li rċivew tenofovir disoproxil, 76% (28/37) tal-individwi li rċivew emtricitabine u tenofovir disoproxil u 52% (11/21) tal-individwi li rċivew entecavir kisbu DNA tal-HBV ta'  $< 400$  kopja/ml f'ġimħa 168.

*Esperjenza f'pazjenti b'HBV rezistenti għal lamivudine wara 240 ġimħa (studju GS-US-174-0121)*  
L-effikaċċja u s-sigurtà ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil gew evalwati fi studju randomised u double-blind (GS-US-174-0121) f'pazjenti HbeAg pozittivi u pazjenti HBeAg negattivi (n = 280) b'mard tal-fwied kumpensat, viremija (DNA tal-HBV  $\geq 1,000$  IU/ml), u evidenza ġenotipika ta' rezistenza għal lamivudine (rtM204I/V +/- rtL180M). Humes pazjenti biss kelhom mutazzjonijiet ta'

reżistenza assoċjata ma' adefovir fil-linja baži. Mija u wieħed u erbgħin u 139 individwu adulti kienu randomised fil-fergħa tal-istudju dwar trattament b'tenofovir disoproxil u emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, rispettivament. Id-demografika fil-linja baži kienet simili bejn iż-żewġ ferghat tal-istudju dwar it-trattament: fil-linja baži, 52.5% tal-individwi kienu HbeAg negattivi, 47.5% kienu HbeAg pozittivi, il-medja tal-livell ta' DNA tal-HBV kienet ta'  $6.5 \log_{10}$  kopja/ml, u l-medja tal-ALT kienet 79 U/l, rispettivament.

Wara 240 ġimħa ta' trattament, 117 mill-141 individwu (83%) li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil kellhom DNA tal-HBV ta'  $< 400$  kopja/ml, u 51 mid-79 individwu (65%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Wara 240 ġimħa ta' trattament b'emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 115 mill-139 individwu (83%) kellhom DNA tal-HBV ta'  $< 400$  kopja/ml, u 59 mit-83 individwu (71%) kellhom normalizzazzjoni tal-ALT. Fost l-individwi HbeAg pozittivi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxil, 16 minn 65 individwu (25%) kellhom telf ta' HBeAg, u 8 minn 65 individwu (12%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimħa 240. Fl-individwi HbeAg pozittivi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil, 13 minn 68 individwu (19%) kellhom telf ta' HBeAg, u 7 minn 68 individwu (10%) kellhom serokonverżjoni anti-HBe sa ġimħa 240. Żewġ individwi li ġew randomised biex jirċievu tenofovir disoproxi kellhom telf ta' HBsAg sa ġimħa 240, iżda mhux serokonverżjoni għal anti-HBs. Humes individwi li ġew randomised biex jirċievu emtricitabine flimkien ma' tenofovir disoproxil kellhom telf ta' HBsAg bi 2 minn dawn il-5 individwi li kellhom serokonverżjoni għal anti-HBs.

#### *Reżistenza klinika*

Erba' myja u sitta u ghoxrin pazjent li kienu HBeAg negattivi (GS-US-174-0102, n = 250) u HBeAg pozittivi (GS-US-174-0103, n = 176) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'tenofovir disoproxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja baži. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta'  $> 400$  kopja/ml f'ġimħa 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma žviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Mitejn u ġmista-x-il pazjent li kienu negattivi għal HBeAg (GS-US-174-0102, n = 125) u pozittivi għal HBeAg (GS-US-174-0103, n = 90) li kienu inizjalment randomised għal trattament double-blind b'adefovir dipivoxil u mbagħad qalbu għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label kienu evalwati għal tibdil ġenotipiku fil-polymerase tal-HBV mil-linja baži. L-evalwazzjonijiet ġenotipiċi li saru fuq il-pazjenti kollha b'DNA tal-HBV ta'  $> 400$  kopja/ml f'ġimħa 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) u 384 (n = 2) ta' monoterapija b'tenofovir disoproxil urew li ma žviluppawx mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil.

Fi studju GS-US-174-0108, 45 pazjent (li jinkludu 9 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine u/jew adefovir dipivoxil fil-linja baži) irċivew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 168 ġimħa. Dejta ġenotipika minn iż-żolati HBV akkoppjati fil-linja baži u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 6/8 pazjenti b'DNA tal-HBV ta'  $> 400$  kopja/ml f'ġimħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acids assoċjata ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma' għiet żvelata f'dawn l-iżolati. Saret analiżi ġenotipika għal 5 individwi fil-fergħa ta' tenofovir disoproxil wara ġimħa 48. L-ebda sostituzzjoni ta' amino acid assoċjata ma' reżistenza ta' tenofovir disoproxil ma' għiet żvelata f'xi individwu.

Fi studju GS-US-74-0121, 141 pazjent b'sostituzzjonijiet tar-reżistenza għal lamivudine fil-linja baži, irċivew tenofovir disoproxil għal mhux aktar minn 240 ġimħa. Kumulattivament, kien hemm 4 pazjenti li kellhom episodju viremiku (DNA tal-HBV ta'  $> 400$  kopja/ml) fl-aħħar punt ta' żmien tagħħom fuq tenofovir disoproxil. Fosthom, dejta tas-sekwenza minn iż-żolati HBV akkoppjati fil-linja baži u waqt it-trattament kienet disponibbli għal 2 pazjenti minn 4. L-ebda sostituzzonijiet ta' amino acids assoċjati ma' reżistenza għal tenofovir disoproxil ma kienu identifikati f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0115), 52 pazjent (li jinkludu 6 pazjenti b'mutazzjonijiet reżistenti għal lamivudine fil-linja baži) fil-bidu rċivew tenofovir disoproxil blinded għal mhux aktar minn 72 ġimħa u mbagħad 51/52 pazjent qalbu għal tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir

disoproxil-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet ġenotipiċi saru fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'DNA tal-HBV ta' > 400 kopja/ml f'ġimġha 48 (n = 6), f'ġimġha 72 (n = 5), f'ġimġha 96 (n = 4), f'ġimġha 144 (n = 2), u f'ġimġha 192 (n = 3). Erbgħa u ħamsin pazjent (inkluż 2 pazjenti b'mutazzjonijiet ta' rezistenza għal lamivudine fil-linjal bazi) fil-bidu rċivew trattament bi plaċebo blinded għal 72 ġimġha, u 52/54 pazjent segwew b'tenofovir disoproxil (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil). Evalwazzjonijiet tal-ġenotip twettqu fuq il-pazjenti kollha f'dan il-grupp b'HBV DNA > 400 kopja/mL f'ġimġha 96 (n = 17), f'ġimġha 144 (n = 7), u f'ġimġha 192 (n = 8). L-ebda sostituzzjonijiet ta' amino acids assoċjati ma' rezistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikati f'dawn l-iżolati.

Fi studju pedjatriku (GS-US-174-0144), *data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linjal bazi u waqt it-trattament minn pazjenti li rċivew tenofovir disoproxil blinded kienet disponibbli għal 9 pazjenti minn 10 f'ġimġha 48 li kellhom DNA tal-HBV fil-plažma ta' > 400 kopja/mL. *Data* ġenotipika minn iżolati ta' HBV akkoppjati fil-linjal bazi u waqt it-trattament minn pazjenti li qalbu għal tenofovir disoproxil open-label minn tenofovir disoproxil blinded (il-grupp TDF-TDF) jew mill-plaċebo (il-grupp PLB-TDF) wara mill-inqas 48 ġimġha ta' trattament blinded kienet disponibbli għal 12-il pazjent minn 16 f'ġimġha 96, 4 pazjenti minn 6 f'ġimġha 144 u 4 pazjenti minn 4 f'ġimġha 192 li kellhom DNA tal-HBV fil-plažma ta' > 400 kopja/mL. L-ebda sostituzzjoni ta' aċċidi amminiċi assoċjata ma' rezistenza għal tenofovir disoproxil ma kienet identifikata f'dawn l-iżolati sa ġimħat 48, 96, 144 jew 192.

### Popolazzjoni pedjatrika

**HIV-I:** Fl-istudju GS-US-104-0321, f'87 pazjent adolexxenti infettati b'HIV-1 esperjenzati bit-trattament minn età ta' 12 sa < 18-il sena kienet ttrattati b'tenofovir disoproxil (n = 45) jew bi plaċebo (n = 42) flimkien ma' kors ottimizzat fl-isfond (OBR) għal 48 ġimġha. Minħabba l-limitazzjonijiet tal-istudju, beneficiju ta' tenofovir disoproxil fuq il-plaċebo ma ntweriex ibbażat fuq il-livelli ta' HIV-1 RNA fil-plažma f'ġimġha 24. Madankollu, hu mistenni beneficiju għall-popolazzjoni adolexxenti ibbażat fuq extrapolazzjoni ta' dejta mill-adulti u dejta farmakoinetika komparattiva (ara sezzjoni 5.2).

F'pazjenti li rċivew trattament b'tenofovir disoproxil jew bi plaċebo, il-medja tal-puntegg Ż tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla kienet ta' -1.004 u -0.809, u l-medja tal-puntegg Ż tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.866 u -0.584, rispettivament, fil-linjal bazi. Il-medja tat-tibdil f'ġimġha 48 (fit-tmiem tal-faži double-blind) kienet ta' -0.215 u -0.165 fil-puntegg Ż tal-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla, u ta' -0.254 u -0.179 fil-puntegg Ż tal-BMD tal-ġisem kollu ghall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u tal-plaċebo, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda tal-BMD kienet inqas fil-grupp ta' tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo. F'ġimġha 48, sitt adolexxenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u adolexxent wieħed fil-grupp tal-plaċebo kellhom telf sinifikanti fil-BMD tal-parti t'isfel tas-sinsla (definit bħala telf ta' > 4%). Fost 28 pazjent li kienu qed jircieu 96 ġimġha ta' trattament b'tenofovir disoproxil, il-puntegg Ż tal-BMD naqsu b'-0.341 għal-parti t'isfel tas-sinsla u b'-0.458 ghall-ġisem kollu.

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

Tnaqqis fil-BMD ġie rrappurtat f'pazjenti pedjatriċi. F'pazjenti li kienu qed jircieu trattament b'tenofovir disoproxil jew stavudine jew zidovudine, il-medja tal-puntegg Ż tal-BMD tas-sinsla tad-

dahar kienet ta' -1.034 u -0.498, u l-medja tal-puntegg' Ž tal-BMD tal-ġisem kollu kienet ta' -0.471 u -0.386, rispettivament, fil-linja baži. Il-medja tat-tibdin f' ġimġha 48 (fit-tmiem tal-faži li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali) kienet ta' 0.032 u 0.087 fil-puntegg' Ž tal-BMD tas-sinsla tad-dahar, u -0.184 u -0.027 fil-puntegg' Ž tal-BMD tal-ġisem kollu għall-gruppi ta' tenofovir disoproxil u stavudine jew zidovudine, rispettivament. Il-medja tar-rata taż-żieda fl-ghadam fis-sinsla tad-dahar f' ġimġha 48 kienet simili bejn il-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil u l-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Iż-żieda fl-ghadam madwar il-ġisem kollu kienet inqas fil-grupp ta' trattament b'tenofovir disoproxil meta mqabbla mal-grupp ta' trattament bi stavudine jew zidovudine. Individwu wieħed li ġie ttrattat b'tenofovir disoproxil u hadd mill-individwi li ġew ittrattati bi stavudine jew zidovudine ma kellhom telf sinifikanti ( $> 4\%$ ) ta' BMD fis-sinsla tad-dahar f' ġimġha 48. Il-punteggi Ž tal-BMD naqsu b'-0.012 fis-sinsla tad-dahar u b'-0.338 għall-ġisem totali fl-64 individwu li kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil għal 96 ġimġha. Il-punteggi Ž tal-BMD ma gewx aġġustati għat-tul u l-piż.

Fi studju GS-US-104-0352, 8 minn 89 pazjent pedjartiku (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' tenofovir disoproxil ta' 331 ġimġha).

*Epatite B kronika:* Fi studju GS-US-174-0115, 106 pazjent negattivi għal HBeAg u pozittivi għal HBeAg li kellhom minn 12 sa < 18-il sena b'infezzjoni HBV kronika [DNA tal-HBV ta'  $\geq 10^5$  kopji/ml, b'livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) jew passat mediku ta' livelli ta' ALT fis-serum li jkunu għolja fl-ahħar 24 xahar] kienu ttrattati b'tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) jew plaċebo (n = 54) għal 72 ġimġha. L-individwi li hadu sehem kellhom fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, iżda setgħu irċievw korsijiet ta' trattament ibbażati fuq interferon ( $> 6$  xhur qabel l-iscreening) jew kwalunkwe terapija oħra li ma fihiex tenofovir disoproxil li fiha terapija anti-HBV nucleoside/nucleotide orali ( $> 16$ -il ġimġha qabel l-iscreening). F' ġimġha 72, total globali ta' 88% (46/52) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 0% (0/54) ta' pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kellhom DNA tal-HBV ta'  $< 400$  kopja/ml. Erba' u sebghin fil-mija (26/35) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f' ġimġha 72 meta mqabbla ma' 31% (13/42) fil-grupp tal-plaċebo. Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbli f'pazjenti li fil-passat qatt ma ngħataw nucleos(t)ide (n = 20) u f'pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide (n = 32), li jinkludu pazjenti rezistenti għal lamivudine (n = 6). Hamsa u disghin fil-mija tal-pazjenti li fil-passat qatt ma ngħataw nucleos(t)ide, 84% tal-pazjenti li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide, u 83% tal-pazjenti rezistenti għal lamivudine, kisbu DNA tal-HBV ta'  $< 400$  kopja/ml f' ġimġha 72. Wieħed u tletin mit-32 pazjent li fil-passat ingħataw nucleos(t)ide fil-passat ingħataw lamivudine. F' ġimġha 72, 96% (27/28) ta' pazjenti immuni-attivi (DNA tal-HBV ta'  $\geq 10^5$  kopji/ml, ALT fis-serum ta'  $> 1.5 \times \text{ULN}$ ) fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil u 0% (0/32) tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kellhom DNA tal-HBV ta'  $< 400$  kopja/ml. Hamsa u sebghin fil-mija (21/28) tal-pazjenti immuni-attivi fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normali f' ġimġha 72 meta mqabbla ma' 34% (11/32) fil-grupp tal-plaċebo.

Wara 72 ġimġha ta' trattament f'partecipanti li ntgħażlu b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jaqleb għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa Ĝimġha 192. Wara Ĝimġha 72, is-soppressjoni virologika nżammet għal dawk li kienu qed jirċievu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86.5% (45/52) mill-individwi fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kellhom HBV-DNA  $< 400$  kopja/mL f' Ĝimġha 192. Fost l-individwi li rċievew plaċebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'HBV DNA  $< 400/\text{mL}$  żidied b'mod sinifikanti wara li bdew it-trattament b'tenofovir disoproxil open-label (il-grupp PLB-tenofovir disoproxil): 74.1% (40/54) mill-individwi fil-grupp PLB-tenofovir disoproxil kellhom HBV DNA  $< 400$  kopja/mL f' Ĝimġha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f' Ĝimġha 192 fil-grupp tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil kien 75.8% (25/33) fost dawk li kienu pozittivi għal HBeAg fil-linja baži u 100.0% (2 minn 2 individwi) fost dawk li kienu negattivi għal HBeAg fil-linja baži. Percentwali simili ta' individwi fil-gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil u PLB-tenofovir disoproxil (37.5% u 41.7%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal anti-HBe matul Ĝimġha 192.

Id-dejta dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD) mill-Istudju GS-US-174-0115 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8:

**Tabella 8: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Baži, Ĝimħa 72 u 192**

	Linja Baži		Ġimħa 72		Ġimħa 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-te nofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Medja (SD) tal-punteggħ Z tal-BMD tal-ispina lumbari <sup>a</sup>	-0.42 (0.762)	-0.26 (0.806)	-0.49 (0.852)	-0.23 (0.893)	-0.37 (0.946)	-0.44 (0.920)
Bidla medja (SD) mill-punteggħ Z tal-BMD tal-linja baži tal-ispina lumbari <sup>a</sup>	MA	MA	-0.06 (0.320)	0.10 (0.378)	0.02 (0.548)	-0.10 (0.543)
Medja (SD) tal-punteggħ Z tal-BMD tal-ġisem kollu <sup>a</sup>	-0.19 (1.110)	-0.23 (0.859)	-0.36 (1.077)	-0.12 (0.916)	-0.38 (0.934)	-0.42 (0.942)
Bidla medja (SD) mill-punteggħ Z BMD tal-linja baži tal-ġisem kollu <sup>a</sup>	MA	MA	-0.16 (0.355)	0.09 (0.349)	-0.16 (0.521)	-0.19 (0.504)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ispina lumbari <sup>b</sup>	MA	MA	1.9% (individwu wieħed)	0%	3.8% (2 individwi)	3.7% (2 individwi)
Tnaqqis tal-inqas ta' 6% fil-BMD tal-ġisem kollu <sup>b</sup>	MA	MA	0%	0%	0%	1.9% (individwu wieħed)
Žieda % fil-medja tal-BMD tal-ispina lumbari	MA	MA	5.14%	8.08%	10.05%	11.21%
Žieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	MA	MA	3.07%	5.39%	6.09%	7.22%

MA = Mhx Applikabbli

<sup>a</sup>Punteggħi Z tal-BMD mhux aġġustati għat-tul u l-piż

<sup>b</sup>Punt ahħari primarju tas-sigurtà matul Ĝimħa 72

Fi studju GS-US-174-0144, 89 pazjent negattivi għal HBeAg u pożittivi għal HBeAg li kellhom minn sentejn sa' < 12-il sena b'epatite B kronika ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil 6.5 mg/kg sa doża massima ta' 245 mg (n = 60) jew plaċebo (n = 29) darba kuljum għal 48 ġimħa. L-individwi kellhom ikunu li fil-passat qatt ma ngħataw tenofovir disoproxil, b'DNA tal-HBV ta' >10<sup>5</sup> kopji/mL (~ 4.2 log10 IU/mL) u ALT >1.5 × il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) fl-it-testjar. F'ġimħa 48, 77% (46 minn 60) tal-pazjenti fil-grupp tat-trattament b'tenofovir disoproxil u 7% (2 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL). Sitta u sittin fil-mija (38 minn 58) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil kellhom ALT normalizzat f'ġimħa 48 meta mqabbel ma' 15% (4 minn 27) fil-grupp tal-plaċebo. Hamsa u għoxrin fil-mija (14 minn 56) tal-pazjenti fil-grupp ta' tenofovir disoproxil u 24% (7 minn 29) tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo kisbu serokonverżjoni għal HBeAg f'Ġimħa 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien komparabbi f'individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u li jkunu ħadu trattament qabel b'76% (38/50) tal-individwi li qatt ma ngħataw trattament fil-passat u 80% (8/10) tal-individwi li jkunu ħadu trattament qabel jiksbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f'Ġimħa 48.

Ir-rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil kien simili wkoll f'individwi li kienu negattivi għal HBeAg meta mqabbla ma' dawk li kienu pozittivi għal HBeAg fil-linjal baži b'77% (43/56) tal-individwi pozittivi għal HBeAg u 75.0% (3/4) tal-individwi negattivi għal HBeAg jiksbu DNA tal-

HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f' ġimġha 48. Id-distribuzzjoni tal-ġenotipi tal-HBV fil-linja baži kienet simili bejn il-grupp ta' TDF u tal-Plaċebo. Il-maġgoranza tal-individwi kienu ta' ġenotipi C (43.8%) jew D (41.6%) bi frekwenza iktar baxxa u simili tal-ġenotipi A u B (6.7% kull wieħed). Individwu wieħed biss li ġie randomised għall-grupp ta' TDF kien ta' ġenotip E fil-linja baži. B'mod ġenerali, ir-risponsi għat-trattament għal tenofovir disoproxil kienu simili għall-ġenotipi A, B, C u E [75-100% tal-individwi kisbu DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/mL) f' ġimġha 48] b'rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (55%).

Wara mill-inqas 48 ġimġha ta' trattament magħżul b'mod każwali u blinded, kull individwu seta' jibdel għal trattament b'tenofovir disoproxil open-label sa' ġimġha 192. Wara ġimġha 48, is-sopprezzjoni virologika nżammet għal dawk li kienu qed jircieu tenofovir disoproxil double-blind segwit minn tenofovir disoproxil open-label (il-grupp TDF-TDF): 83.3% (50/60) tal-individwi fil-grupp TDF-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL (69 IU/ml) f' ġimġha 192. Fost l-individwi li rċivew plaċebo matul il-perjodu double-blind, il-proporzjon ta' individwi b'DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL żdied b'mod sinifikanti wara li rċivew trattament b'TDF open-label (il-grupp PLB-TDF): 62.1% (18/29) tal-individwi fil-grupp PLB-TDF kellhom DNA tal-HBV ta' < 400 kopja/mL f' ġimġha 192. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom normalizzazzjoni tal-ALT f' ġimġha 192 fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF kien ta' 79.3% u 59.3%, rispettivament (abbaži ta' kriterji ta' laboratorju centrali). Perċentwali simili ta' individwi fil-gruppi TDF-TDF u PLB-TDF (33.9% u 34.5%, rispettivament) esperjenzaw serokonverżjoni għal HBeAg sa' ġimġha 192. L-ebda individwu fiż-żewġ gruppi ta' trattament ma esperjenza serokonverżjoni għal HBsAg f' ġimġha 192. Ir-rati ta' rispons għat-trattament b'tenofovir disoproxil f' ġimġha 192 inżammu għall-ġenotipi A, B u C kollha (80-100%) fil-grupp TDF-TDF. F' ġimġha 192 għadha tiġi osservata rata aktar baxxa ta' rispons f'individwi b'infezzjoni tal-ġenotip D (77%) iżda b'titjib meta mqabbla mar-riżultati ta' 48 ġimġha (55%).

Id-data dwar id-Densità tal-Minerali tal-Għadam (BMD, Bone Mineral Density) mill-Istudju GS-US-174-0144 hija mogħtija fil-qosor fit-Tabella 9:

**Tabella 9: Evalwazzjoni tad-Densità tal-Minerali tal-Għadam fil-Linja Baži, ġimġha 48 u ġimġha 192**

	Linja Baži		ġimġha 48		ġimġha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Medja (SD) tal-puntegg Z tal-BMD tal-ispina lumbari	-0.08 (1.044)	-0.31 (1.200)	-0.09 (1.056)	-0.16 (1.213)	-0.20 (1.032)	-0.38 (1.344)
Bidla medja (SD) mill-puntegg Z tal-BMD tal-linja baži tal-ispina lumbari	NA	NA	-0.03 (0.464)	0.23 (0.409)	-0.15 (0.661)	0.21 (0.812)
Medja (SD) tal-puntegg Z tal-BMD tal-ġisem kollu	-0.46 (1.113)	-0.34 (1.468)	-0.57 (0.978)	-0.05 (1.360)	-0.56 (1.082)	-0.31 (1.418)
Bidla medja (SD) mill-puntegg Z tal-BMD tal-linja baži tal-ġisem kollu	NA	NA	-0.18 (0.514)	0.26 (0.516)	-0.18 (1.020)	0.38 (0.934)
Incidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja baži fil-BMD tal-ispina lumbari <sup>a</sup>	NA	NA	18.3%	6.9%	18.3%	6.9%
Incidenza kumulattiva ta' tnaqqis ta' $\geq 4\%$ mil-linja baži fil-BMD tal-ġisem kollu <sup>a</sup>	NA	NA	6.7%	0%	6.7%	0%

	Linja Baži		Gimgha 48		Gimgha 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Žieda % fil-medja tal-BMD tal-ispana lumbari	NA	NA	3.9%	7.6%	19.2%	26.1%
Žieda % fil-medja tal-BMD tal-ġisem kollu	NA	NA	4.6%	8.7%	23.7%	27.7%

NA = Mhux Applikabbli

<sup>a</sup> L-ebda individwu ieħor ma kelleu tnaqqis ta'  $\geq 4\%$  fil-BMD wara ġimgha 48

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'tenovir disoproxil f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika bl-HIV u epatite B kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Tenofovir disoproxil huwa prodrug ta' l-ester li jinhall fl-ilma li jinbidel malajr *in vivo* għal tenofovir u formaldehyde.

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

### Assorbiment

Wara l-ghoti mill-ħalq ta' tenofovir disoproxil lill-pazjenti infettati b'HIV, tenofovir disoproxil jiġi assorbit malajr u jinbidel f'tenofovir. L-ghoti ta' doži multipli ta' tenofovir disoproxil mal-ikel lill-pazjenti infettati b'HIV irriżulta f'medja (%CV) ta' valuri ta' tenofovir  $C_{max}$ , AUC, u  $C_{min}$  ta' 326 (36.6%) ng/ml, 3,324 (41.2%) ng·h/ml u 64.4 (39.4%) ng/ml, rispettivament. Konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir jidhru fis-serum fi żmien siegħa mill-ghoti tad-doża fl-istat sajjem u fi żmien sagħtejn minn meta jittieħed mal-ikel. Il-biodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet ta' madwar 25%. L-ghoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla li fiha ħafna xaham gholliet il-biodisponibilità orali, bi żieda fl-AUC ta' tenofovir ta' madwar 40% u  $C_{max}$  b'madwar 14%. Wara l-ewwel doža ta' tenofovir disoproxil f'pazjenti li kienu kielu, il-medjana ta'  $C_{max}$  fis-serum kienet ta' bejn 213 u 375 ng/ml. Madankollu, l-ghoti ta' tenofovir disoproxil ma' ikla ħafifa ma kellhiex effett sinifikanti fuq il-farmakokinetici ta' tenofovir.

### Distribuzzjoni

Wara l-ghoti minn ġol-vina, il-livell ta' distribuzzjoni ta' tenofovir fiss kien stmat li huwa ta' madwar 800 ml/kg. Wara l-ghoti mill-ħalq tenofovir disoproxil, tenofovir jiġi mqassam lill-biċċa l-kbira fit-tessuti bl-ogħla konċentrazzjonijiet iseħħu fil-kontenut tal-kliewi, tal-fwied u ta' l-imsaren (studji prekliniči). Ir-rabta *in vitro* ta' tenofovir ma' proteini tal-plażma jew proteini fis-serum kienet anqas minn 0.7 and 7.2%, rispettivament, ogħla mill-medda tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir 0.01 sa 25 µg/ml.

### Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir ma huma sottostretti għall-enzimi CYP450. Barra minn hekk, f'konċentrazzjonijiet li huma sostanzjalment ogħla (madwar 300 darba iż-żejjed) minn dawk osservati *in vivo*, tenofovir ma imibixxiex *in vitro* l-metabolizmu tal-mediċina medjata minn xi wieħed mill-iżoformi umani maġġuri ta' CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tad-mediċina (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, jew CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil f'konċentrazzjoni ta' 100 µmol/l ma kellux effett fuq xi iżoformi ta' CYP450 tħlief CYP1A1/2, fejn tnaqqis żgħir (6%) imma statistikament sinifikanti fil-metabolizmu tas-sottostrat CYP1A1/2 kien osservat. Skond din l-informazzjoni, mhuwiex probabbli li jseħħu interazzjonijiet klinikament sinifikanti li jinvolvu tenofovir disoproxil u prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP450.

## Eliminazzjoni

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-doża titneħħha mingħajr tibdil fl-awrina wara l-ghoti minn ġol-vina. It-tnejħħija totali ġiet stmata li hi madwar 230 ml/h/kg (madwar 300 ml/min). It-tnejħħija mill-kliewi ġiet stmata li hi madwar 160 ml/h/kg (madwar 210 ml/min), li huwa iż-żejjed 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-ħin terminali biex tenofovir jonqos bin-nofs hu ta' madwar 12 sa 18-il siegħa.

L-istudji stabbilixxew il-passaġġ tas-sekrezzjoni tubulari attiva ta' tenofovir li jkun influss ġoċ-ċellula tat-tubulu prossimali mit-trasportaturi enajonici organici umani (hOAT) 1 u 3 u l-effluss ġol-awrina mill-proteina 4 rezistenti kontra ħafna mediciċini (MRP 4 - multidrug resistant protein 4).

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetici ta' tenofovir independenti mid-doża ta' tenofovir disoproxil kontra l-medda tad-dožaġġ ta' 75 sa 600 mg u ma kienux affettwati b'doża ripetuta f' xi livell ta' dožaġġ.

## Età

Studji farmakokinetici ma sarux fuq l-anzjani (aktar minn 65 sena).

## Sess

Informazzjoni limitata dwar il-farmakokinetici ta' tenofovir fin-nisa ma jindika l-ebda effett importanti fuq is-sess.

## Etnicità

Il-farmakokinetici ma ġewx studjati specificament fi gruppi etniċi differenti.

## Popolazzjoni pedjatrika

*HIV-1:* Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' tenofovir ġiet evalwata fi 8 pazjenti adolexxenti infettati b'HIV-1 (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu jiżnu  $\geq 35$  kg. Il-medja ( $\pm$  SD) tas-C<sub>max</sub> u tal-AUC<sub>τau</sub> huma ta'  $0.38 \pm 0.13$  µg/ml u  $3.39 \pm 1.22$  µg·h/ml, rispettivament. L-esponent ta' tenofovir miksub f'pazjenti adolexxenti li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doža waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

*Epatite B kronika:* L-esponent ta' tenofovir fl-istat fiss f'pazjenti adolexxenti infettati bl-HBV (minn età ta' 12 sa < 18-il sena) li kienu qed jirċievu doži orali ta' kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil kien simili għal esponenti miksuba f'persuni adulti li kienu qed jirċievu doža waħda kuljum ta' 245 mg tenofovir disoproxil.

Studji fuq il-farmakokinetika ma' sarux b'tenofovir disoproxil 245 mg pilloli fi tfal li kellhom inqas minn 12-il sena jew li kellhom indeboliment renali.

## Indeboliment renali

Il-parametri farmakokinetici ta' tenofovir kienu deċiżi wara l-ghoti ta' doža waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil lil 40 pazjent adulti mhux infettati b'HIV, u dawk mhux infettati bl-HBV b'livelli differenti ta' indeboliment renali definiti skond il-linja bażi tat-tnejħħija tal-krejatinina (CrCl) (funzjoni renali normali meta CrCl > 80 ml/min; indeboliment ħafif b'CrCl = 50-79 ml/min; indeboliment moderat b'CrCl = 30-49 ml/min u indeboliment sever b'CrCl = 10-29 ml/min). Meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponent medju tat-tenofovir (%CV) żidiet minn

2,185 (12%) ng·h/ml f'individwi b'CrCl > 80 ml/min għal 3,064 (30%) ng·h/ml, 6,009 (42%) ng·h/ml u 15,985 (45%) ng·h/ml rispettivament f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat u sever. Ir-rakkomandazzjonijiet għad-dożagg f'pazjenti b'indeboliment renali bi żieda fl-intervall bejn id-dożagg, huma mistennija li jirrizultaw f'livelli oħħla tal-konċentrazzjonijiet massimi fil-plažma u livelli aktar baxxi ta' C<sub>min</sub> f'pazjenti b'indeboliment renali meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. L-implikazzjonijiet kliniči ta' dan m'humiex magħrufa.

F'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) (CrCl < 10 ml/min) li jeħtieġu d-dijaliżi tad-demm, bejn is-sessjonijiet tad-dijaliżi, il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir żidiedu sostanzjalment fi żmien 48 siegħa u laħqu medja ta' C<sub>max</sub> ta' 1,032 ng/ml u medja ta' AUC<sub>0-48h</sub> ta' 42,857 ng·h/ml.

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

Il-farmakokinetici ta' tenofovir f'pazjenti li ma' jieħdu id-dijaliżi tad-demm, b'rata ta' tneħħija tal-krejatinina ta' < 10 ml/min, u f'pazjenti b'ESRD immaniġġjata minn dijaliżi peritoneali jew xi forom oħra ta' dijaliżi ma gewx studjati.

Il-farmakokinetika ta' tenofovir f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi ma ġietx studjata. M'hemmx dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

### Indeboliment tal-fwied

Doża waħda ta' 245 mg tenofovir disoproxil nghatnat lill-pazjenti aduli li ma kienux infettati b'HIV u dawk mhux infettati bl-HBV li kellhom indeboliment tal-fwied fi stadiji differenti skond il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh-Turcotte (CPT). Il-farmakokinetici ta' tenofovir ma nbidlux sostanzjalment f'individwi b'indeboliment tal-fwied, li jissuġġerixxi li l-ebda aġġustament fid-doża muwa meħtieġ f'dawn l-individwi. Il-medja (%CV) tal-valuri ta' C<sub>max</sub> ta' tenofovir u l-valuri ta' l-AUC<sub>0-∞</sub> kienu ta' 223 (34.8%) ng/ml u 2,050 (50.8%) ng·h/ml rispettivament, f'individwi normali, meta pparagunata ma' 289 (46.0%) ng/ml u 2,310 (43.5%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied moderat, u 305 (24.8%) ng/ml u 2,740 (44.0%) ng·h/ml f'individwi b'indeboliment tal-fwied sever.

### Farmakokinetika intraċellulari

F'ċelluli mononukleari umani tad-demm periferali mhux proliferativi (PBMCs) il-ħin tenofovir diphosphate jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 50 siegħa, filwaqt li l-ħin biex il-livell ta' PBMCs stimulati minn phytohaemagglutinin jonqos bin-nofs instab li huwa ta' madwar 10 sīgħat.

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

Studji mhux kliniči ta' sigurtà farmakoloġika ma jru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kien akbar minn jew daqs dawk kliniči u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tħossiċità fil-kliewi u fl-ġħadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tħossiċità fl-ġħadam kienet dijanjostikata bhala osteomalaċċa (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-ġħadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tħossiċità fl-ġħadam f'firien u klieb aduli żgħażaq għaż-żejt il-għadha (it-tħossiċità fl-ġħadam seħħet f'xadini ġuvenili infettati f'esponenti għoljin ħafna wara dożagg taħt il-ġilda ( $\geq 40$ -darba iż-żejt 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 ġenotħossiċi żvelaw riżultati pozittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoci f'waħda mir-razex użati fit-test Ames, u riżultati pozittivi b'mod dghajjef fit-test UDS

f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kieni negattivi f'analizi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

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

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

Is-sustanza attiva tenofovir disoproxil u l-prodotti ta' trasformazzjoni ewlenin tagħha huma persistenti fl-ambjent.

## 6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Il-qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Lactose monohydrate  
Hydroxypropylcellulose, sostituzzjoni baxxa  
Silica, kollojdi anidridu  
Magnesium stearate

#### Kisja b'rita

Hypromellose  
Lactose monohydrate  
Titanium dioxide (E171)  
Triacetin  
Indigo carmine aluminium lake (E132)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Għall-fliexken biss:  
Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba: uža fi żmien 90 jum

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 C. Aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

### 6.5 In-natura tal-kontenit ur-riċċa u ta' dak li hemm go fih

Flixxun tal-high density polyethylene (HDPE) b'tapp li ma jinfetaħx mit-tfal tal-polypropylene (PP) b'tajjara li fiha inforra tas-siġillar tal-induzzjoni tal-aluminju u dessikant (silica gel), disponibbli fid-

daqsijiet tal-pakketti li ġejjin: 30 pillola mikṣija b'rita u pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti ta' 30) pillola mikṣija b'rita.

Pakketti bil-folji tal-OPA/Aluminju/PE/Dessikant/PE-Aluminju li fihom 10 jew 30 pillola mikṣija b'rita.

Pakkett bil-folji perforati b'doża waħda tal-OPA/Aluminju/PE/Dessikant/PE-Aluminju li fihom 30 x 1 pillola mikṣija b'rita.

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet specjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediciinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet 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/1/16/1129/001  
EU/1/16/1129/002  
EU/1/16/1129/003  
EU/1/16/1129/004  
EU/1/16/1129/005

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞ DID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 08 Dicembru 2016  
Data tal-aħħar tiġid: 26 Awwissu 2021

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABLI 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 MEDICINALI**

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

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

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

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

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

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**

Prodott medicinali 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 ppreżentati PSURs għal dan il-prodott medicinali 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-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid 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-tqeħid 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 ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minħabba li jintla haq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA TAL-FLIXKUN U TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Tenovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita  
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

Fih lactose monohydrate. Aqra l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT 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

<kartuna biss>

Data tal-ftuħ:

<għat-tikketta u l-kartuna tal-flixkun>

Wara li tifħu għall-ewwel darba už-a fi żmien 90 ġurnata

## **9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-kontenitħu orīġinali sabiex tilqa' mid-dawl u 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-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/16/1129/001

## **13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

## **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

## **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

## **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[kartuna biss]

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

## **17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA L-BLU)**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksijsa b'rita  
tenofovir disoproxil

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

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

#### **3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**

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

#### **4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksijsa b'rita

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pilloli 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 MEDICINALI 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

Wara li tifħu għall-ewwel darba, użah fi żmien 90 jum.

#### **9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

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

EU/1/16/1129/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg

**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 U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA' ĜEWWA TAL-PAKKETT MULTIPLU U TIKKETTA TAL-FLIXKUN (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita  
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).

**3. LISTA TA' EĆĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAċEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

<Għall-kartuna ta' ġewwa tal-pakkett multiplu:>  
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 meta jinfetah:

<għat-tikketta u l-kartuna tal-flixkun>

Wara li tifθu għall-ewwel darba, użah fi żmien 90 jum.

## **9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

## **11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-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/16/1129/002

## **13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

## **14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

## **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

## **16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

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

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA GHALL-FOLJA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita  
tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).

#### **3. LISTA TA' ECČIPJENTI**

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

#### **4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

##### **Pillola miksija b'rita**

10 pilloli miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita  
30 × 1 pillola miksija b'rita

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

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

#### **6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI 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/1/16/1129/003

EU/1/16/1129/004

EU/1/16/1129/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

tenofovir disoproxil mylan 245 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

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

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita  
tenofovir disoproxil

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli miksija b'rita 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'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom 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 muuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

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

Jekk din il-mediċina ngħatat b'riċetta għat-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġgbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi indirizzata għat-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ, jekk jogħġgbok aqra "it-tifel/tifla tiegħek" minflok "inti").

#### 1. X'inhu Tenofovir disoproxil Mylan u għalxiex jintuża

Tenofovir disoproxil Mylan fi s-sustanza attiva, *tenofovir disoproxil*. Din is-sustanza attiva hi mediciċina *antiretroviral* jew antivirali li tintuża biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV jew tal-HBV jew it-tnejn. Tenofovir hu impeditur tan-*nukleotide reverse transcriptase*, ġeneralment magħruf bħala NRTI u jaħdem billi jinterferixxi mal-hidma normali tal-enzimi (fl-HIV reverse transcriptase; fl-epatite B *polymerase tad-DNA*) li huma essenzjali biex il-viruses jirriproduċu lilhom infuħhom. Fl-HIV Tenofovir disoproxil Mylan għandu dejjem jintuża ma' medicini oħrajn biex jittratta infezzjoni bl-HIV.

**Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli huma trattament għal infezzjoni bl-HIV** (Virus ta' l-Immunodeficienza Umana). Il-pilloli huma adatti għal:

- **adulti**
- **adolexxenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li digħi gew ittrattati fil-passat b'mediciċini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollo minħabba l-iżvilupp ta'reżiżenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji.**

**Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg pilloli huma wkoll trattament għall-epatite B kronika, infezzjoni bl-HBV** (virus ta' l-epatite B). Il-pilloli huma adattati għal:

- **adulti**
- **adolexxenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena.**

Mhux bilfors irid ikollok l-HIV biex tkun ittrattat/a b'Tenofovir disoproxil Mylan għall-HBV.

Din il-medicina ma tfejjaqx l-infezzjoni ta' HIV. Waqt li tkun qed tieħu Tenofovir disoproxil Mylan inti xorta wħħda tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbut ma' l-infezzjoni tal-HIV. Tista' wkoll tgħaddi l-HBV lill-oħrajn, u għalhekk hu important li tieħu prekawzjonijiet biex ma tinfet taxx-nies oħrajn.

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

### Tihux Tenofovir disoproxil Mylan

- **Jekk inti allergiku** għal tenofovir, tenofovir disoproxil, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina mnizzla fis-sezzjoni 6.

Jekk dan japplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek immedjatamente u tihux Tenofovir disoproxil Mylan.**

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Tenofovir disoproxil Mylan.

- Tenofovir disoproxil Mylan ma jnaqqasx ir-riskju li tgħaddi l-HBV lill-ħaddieħor permezz ta' kuntatt sesswali jew tniġgiż tad-demm. Għandek tkompli tieħu l-prekawzjonijiet biex tevita li dan isseħħ.
- **Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk inti kellek mard fil-kliewi jew jekk it-testijiet urew li hemm problemi fil-kliewi tiegħek.** Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jingħata lil adolexxenti li għandhom problemi tal-kliewi fil-preżent. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demm biex jevalwa l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Tenofovir disoproxil Mylan jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek matul it-trattament. It-tabib tiegħek jista' jordna testijiet tad-demm matul it-trattament biex jimmonitorja kif qed jaħdmu l-kliewi tiegħek. Jekk inti adult, it-tabib tiegħek jista' jagħtk parir biex tieħu l-pilloli inqas ta' spiss. Tnaqqasx id-doża li għaliha ngħatajt riċetta, ħlief jekk it-tabib tiegħek ikun qallek biex tagħmel hekk.

Tenofovir disoproxil Mylan normalment ma jitteħidx ma' medicijni oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara *Mediċini oħra u Tenofovir disoproxil Mylan*). Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba f'għimġha.

- **Problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti adulti bl-HIV li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-ġħadam imsejha osteonekroži (il-mewt tat-tessut tal-ġħadam ikkawżata minn telf tal-provvista tad-demm fl-ġħadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' kortikosterojdi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi ogħla tal-piż tal-ġisem, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li wieħed jista' jiżviluppa din il-marda. Sinjal ta' osteonekroži huma: ebusija tal-ġogħi, uġiġi u weġġħat (specjalment fil-ġenbejn, l-irkopptejn u l-ispaljejn) u diffikultà fiċċ-ċaqli. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn, għid lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-ġħadam (jidhru bħala wġiġi persistenti jew li qed jidgrava fl-ġħadam u li xi kulant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minħabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbi*). Ghid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom uġiġi fl-ġħadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-ġħadam. L-aktar telf ta' ġħadam qawwi kien osservat fi studji kliniči meta l-pazjenti gew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msahħħah.

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

Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek ibatu 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 b'mard tal-fwied li jinkludu epatite B jew Ċ-kronika, li huma ttrattati bl-antitretrovirali, għandhom riskju ogħla ta' kumplikazzjonijiet serji tal-fwied li potenzjalment

jistgħu ikunu fatali. Jekk għandek infezzjoni ta' l-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-ahjar trattament għalik. Jekk għandek passat mediku ta' mard tal-fwied jew infezzjoni kronika bl-epatite B, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek testijiet tad-demm biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Oqghod attent/a ghall-infezzjonijiet.** Jekk għandek infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u għandek infezzjoni, inti tista' tiżviluppa sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni jew is-sintomi ta' infezzjoni eżistenti jistgħu imorru għall-agħar ġaladarrba jinbeda t-trattament b'Tenofovir disoproxil Mylan. Dawn is-sintomi jistgħu jiġi kawakkib li s-sistema immuni mtejba ta' ġismek qed tiġġie lill-infezzjoni. Oqghod attent/a għal sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni malli tibda tieħu Tenofovir disoproxil Mylan. Jekk tinnota sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni, **ghid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistici, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħi meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu mediciċini għat-trattament tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu hafna xħur wara l-bidu tat-trattament. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dghuffija fil-muskoli, dghuffija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roghħa jew attivitā eċċessiva, jekk jogħġibok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex it-trattament meħtieġ.

- **Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk għandek iktar minn 65 sena.** Tenofovir disoproxil Mylan ma ġiex studjat f'pazjenti li għandhom iktar minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Tenofovir disoproxil Mylan, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak b'attenzjoni.

## Tfal u adolexxenti

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg huma **adatti għal:**

- **Adolexxenti infettati bl-HIV-1 li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg u li digħi gew ittrattati fil-passat b'mediciċini oħra kontra l-HIV li m'għadhomx aktar effettivi għal kollox minħabba l-iżvilupp ta' rezistenza, jew li kkawżaw effetti sekondarji**
- **Adolexxenti infettati bl-HBV li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg.**

Il-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg **mhumiex** adatti għall-gruppi li ġejjin:

- **Mħux għal tfal infettati bl-HIV-1** (taħt it-12-il sena).
- **Mħux għal tfal infettati bl-HBV** (taħt it-12-il sena).

Għad-dožaġġ ara sejjoni 3, *Kif għandek tieħu Tenofovir disoproxil Mylan.*

## Mediciċini oħra u Tenofovir disoproxil Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħad dan l-ahħar jew tista' tieħu xi mediciċini oħra.

**Twaqqaf l-ebda mediciċini kontra l-HIV** li jkun tak riċetta għalihom it-tabib tiegħek meta tibda tieħu Tenofovir disoproxil Mylan jekk għandek kemm l-HBV kif ukoll l-HIV.

- **M'għandekx tieħu Tenofovir disoproxil Mylan** jekk digħi qed tieħu mediciċini oħrajn li fihom tenofovir disoproxil jew tenofovir alafenamide. Tihux Tenofovir disoproxil Mylan flimkien ma' mediciċini li fihom adefovir dipivoxil (medicina li tintuża biex tittratta l-epatite B kronika).
- **Hu importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediciċini oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliewi tiegħek.**

Dawn jinkludu:

- aminoglycosides, pentamidine jew vancomycin (għal infezzjoni batterjali),

- amphotericin B (għal infezzjoni fungali),
- foscarnet, ganciclovir jew cidofovir (għal infezzjoni virali),
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer),
- adefovir dipivoxil (għal HBV),
- tacrolimus (għat-trażżeen tas-sistema immuni),
- medicini anti-infammatorji mhux sterjedi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġġi fl-għadu jew fil-muskoli).
- **Medicini oħra li fihom didanosine (għall-infezzjoni bl-HIV):** Li tieħu Tenofovir disoproxil Mylan ma' medicini antivirali oħra li fihom didanosine jista' jgholli l-livelli ta' didanosine fid-demm tiegħek u jista' jnaqqas l-ghadd taċ-ċelluli CD4. F'kazijiet rari, infjammazzjoni tal-frixa u aċidozi l-lattika (ammont żejjed ta' aċidu lattiku fid-demm), li xi kultant wasslet għall-mewt, kienu rrappurtati meta medicini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttieħdu flimkien. It-tabib tiegħek ikollu jikkunsidra b'attenzjoni jekk jagħtikx trattament mħallat ta' tenofovir u didanosine.
- **Huwa importanti wkoll li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir jew sofobuvir/velpatasvir/voxilaprevir għat-trattament tal-infezzjoni tal-Epatite C.**

### **Tenofovir disoproxil Mylan mal-ikel u xorb**

Hu Tenofovir disoproxil Mylan mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

#### **Tqala u treddiġħ**

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

- **Ipprova tinqabadx tqila** matul it-trattament b'Tenofovir disoproxil Mylan. Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċċżjoni sabiex tevita li toħrog tqila.
- **Jekk hadt Tenofovir disoproxil Mylan** waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom hadet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju ta' l-effetti sekondarji.
- Jekk inti omm li għandek l-HBV, u t-tarbija tiegħek ingħatat trattament biex jippreveni t-trasmissjoni tal-epatite B mat-twelid, għandek mnejn tkun tista' tredda' lit-tarbija tiegħek, iżda l-ewwel kellem lit-tabib tiegħek biex tikseb aktar informazzjoni.
- It-treddiġħ **mhuwiex rakkommandat** f'nisia li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', **għandek tiddiskuti dan** mat-tabib tiegħek **minnufih**.

#### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża sturdament. Jekk thossok stordut/a meta tieħu Tenofovir disoproxil Mylan, **m'għandekx issuq jew jirkbu rota** jew tagħmel użu minn ghoddha jew thaddem magni.

#### **Tenofovir disoproxil Mylan fih lactose**

**Għid it-tabib tiegħek qabel ma tieħu Tenofovir disoproxil Mylan.** Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal-ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja t-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediciinali.

### **3. Kif għandek tieħu Tenofovir disoproxil Mylan**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eż-żarr tat-tarbiex tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Id-doža rakkodata hija:**

- **Adulti:** Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ikla jew ikla ħafifa).
- **Adolexxenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena li jiżnu mill-inqas 35 kg:** Pillola 1 kuljum mal-ikel (per eżempju, ma' ikla jew ma' ikla ħafifa).

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

- **Dejjem hu d-doža rakkodata mit-tabib tiegħek.** Dan biex taċċerta ruħek li l-mediċina 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 inti adult u għandek problemi bil-kliewi,** it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tieħu Tenofovir disoproxil Mylan inqas ta' sikkwit.
- Jekk għandek l-HBV, it-tabib tiegħek jista' joffri li jagħmillek test tal-HIV biex jara jekk għandekx l-HBV kif ukoll l-HIV. Irreferi għall-fuljetti ta' tagħrif ta' l-antitretrovirali l-oħra għall-gwida dwar kif tieħu dawk il-mediċini.
- Forom oħrajn ta' din il-mediċina jistgħu aktar adattati għal pazjenti li jkollhom diffikultà biex jibilgħu; staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

### **Jekk tieħu Tenofovir disoproxil Mylan aktar milli suppost**

Jekk aċċidentalment tieħu pilloli żejda ta' Tenofovir disoproxil Mylan, tista' tkun f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew l-eqreb dipartiment ta' l-emerġenza għal parir. Żomm il-flixkun tal-pilloli miegħek ġalli tkun tista' faċiilment tiddeskrivi dak li tkun hadt.

### **Jekk tinsa tieħu Tenofovir disoproxil Mylan**

Huwa importanti li ma tinsa tieħu ebda doža ta' Tenofovir disoproxil Mylan. Jekk tinsa tieħu doža, ikkalkula kemm ikun għaddha żmien minn meta suppost tkun hadtha.

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

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

### **Jekk tieqaf tieħu Tenofovir disoproxil Mylan**

Tieqaf tieħu Tenofovir disoproxil Mylan mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek. It-twaqqif tat-trattament b'Tenofovir disoproxil Mylan jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett tat-trattament rakkodata mit-tabib tiegħek.

**Jekk għandek infezzjoni bl-epatite B jew bl-HIV u epatite B flimkien (ko-infezzjoni),** hu importanti ħafna li ma twaqqaf it-trattament tiegħek b'Tenofovir disoproxil Mylan mingħajr qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demm jew sintomi li indikaw li l-epatite tagħhom marret għall-agħar wara li waqfu jieħdu tenofovir disoproxil. Jista' jkun hemm bżonn li jsirulek testijiet tad-demm għal diversi xħur wara li twaqqaf it-trattament. F'xi pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew ċirroži, it-twaqqif tat-trattament mħuwiex irrakkomandat, għax dan jista' jwassal biex l-epatite tagħhom tmur għall-agħar.

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tieqaf tieħu Tenofovir disoproxil Mylan għal kwalunkwe raġuni, partikularment jekk tkun qed iġġarrab xi effetti sekondarji jew jekk ikkollok xi marda oħra.
- Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, b'mod partikulari dawk is-sintomi li tassocja ma' infel-żejja tal-epatite B.
- Ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma terga' tibda tieħu l-pilloli Tenofovir disoproxil Mylan.

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

#### **Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tiegħek minnufih**

- **Aċidoži lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demm) hi effett sekondarju **rari** (tista' teffettwa sa 1 f'kull 1,000 pazjent) iż-żdra serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu sinjali ta' aċidoži lattika:
- nifs qawwi mgħaġġel,
- theddil,
- thossox imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u uġiġ fl-istonku.

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

#### **Effetti sekondarji serji possibbli oħra**

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- **uġiġi fl-żaqqa** (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi

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

- infjammazzjoni tal-kliewi, **tagħmel hafna awrina u thossox bil-ghatx**
- **tibdil fl-awrina** tiegħek u **uġiġi fid-dahar** ikkawżat minn problemi fil-kliewi, li jinkludu kollass tal-kliewi
- irtubija ta' l-għadam (b'**uġiġi fl-ghadam** u li xi kultant jirriżulta fi ksur), li tista' sseħħ minħabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi
- **fwied li jkun fiix-xaham**

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

#### **L-iktar effetti sekondarji komuni**

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

- dijarea, tibda tirremetti (rimettar), thossox imdardar (tqalligh), sturdament, raxx, thossox dgħajnejf

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- tnaqqis fil-phosphate fid-dem

### **Effetti sekondarji possibbli ohra**

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

- uġiġi ta' ras, uġiġi fl-istonku, thossox għajjen, thossox minfuħ, gass fl-istonku

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- problemi fil-fwied

L-effetti sekondarji li ġejjin **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġiġi jew dgħjufija fil-muskoli

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- tnaqqis fil-potassium fid-dem
- žieda fil-krejatinina fid-dem tiegħek
- problemi fil-frixa

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

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

- uġiġi fiż-żaqq (addome) ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- nefha tal-wiċċe, xufftejn, ilsien jew geržuma

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħżeen Tenofovir disoproxil Mylan**

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Għall-fliexken: wara li tiftaħ il-flixkun għall-ewwel darba, użah fi żmien 90 jum.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fihi Tenofovir disoproxil Mylan**

- Is-sustanza attiva hi tenofovir disoproxil. Kull pillola ta' Tenofovir disoproxil Mylan fiha 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (ara sezzjoni 2, *Tenofovir disoproxil Mylan fih lactose*), hydroxypropylcellulose, silica kollojdi anidrida, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, indigo carmine aluminium lake (E132).

### **Kif jidher Tenofovir disoproxil Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

Il-pilloli miksijsa b'rita ta' Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg huma celesti ċar, tondi, imžaqqa fuq żewġ naħat, imnaqqxa fuq naħa waħda b''TN245'' u fuq in-naħa l-oħra b''M''.

Din il-medicina hi disponibbli fi fliexken tal-plastik b'ghatu li ma jistax jinfetah mit-tfal u *wad* li fihom 30 pillola miksijsa b'rita u f'pakketti multipli ta' 90 pillola miksijsa b'rita li fihom 3 fliexken, li kull wieħed fi 30 pillola miksijsa b'rita. Il-fliexken fihom ukoll dessikant. Tikolx id-dessikant.

Il-pilloli huma disponibbli wkoll f'pakketti bil-folji li jkun fihom 10, 30, jew 30 x 1 (doža waħda) pillola.

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**

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin

Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,

Grange Road, Dublin 13,

L-Irlanda

**Mylan Hungary Kft**

Mylan utca 1,

Komarom, H-2900,

L-Ungernja

**Mylan Germany GmbH**

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,

Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352

Il-Ğermanja

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB

Tel: + 370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕОД

Тел.: + 359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

**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**  
BGP Products Switzerland GmbH  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**  
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

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

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

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

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: + 353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**  
Mylan Italia S.r.l  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd.  
Τηλ: + 357 2220 7700

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Magyarország**  
Mylan EPD 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

**România**  
BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

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

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

**Suomi/Finland**  
Viatris Oy  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: + 353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f' {XX/SSSS}.**

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