

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva 200 mg/245 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu tenofovir disoproxil fosfat 291,22 mg sau tenofovir 136 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic “nu conține sodiu”.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de culoare verde până la verde deschis, de formă ovală, cu dimensiuni de aproximativ 18 mm x 10 mm, marcate cu “E T” pe o parte și netede pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul infecției cu HIV-1:

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva este indicat ca tratament antiretroviral combinat în tratarea adulților infectați cu HIV-1 (vezi pct. 5.1).

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva este indicat și în tratarea adolescenților infectați cu HIV-1 cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani, cu rezistență la INRT sau fenomene de toxicitate ce exclud utilizarea medicamentelor de primă linie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Profilaxie ante-expunere (PrEP):

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva este indicat în combinație cu practici privind creșterea siguranței actului sexual pentru profilaxia ante-expunere în vederea reducerii riscului infecției cu HIV-1 dobândită pe cale sexuală la adulții și adolescenții cu risc crescut (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva trebuie începută sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Tratamentul infecției cu HIV la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani și peste, cu greutate corporală de minimum 35 kg: un comprimat, o dată pe zi.

Prevenția infecției cu HIV la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani și peste, cu greutate corporală de minimum 35 kg: un comprimat, o dată pe zi.

Sunt disponibile medicamente separate cu emtricitabină sau tenofovir disoproxil pentru tratamentul infecției cu HIV-1 în cazul în care este necesară întreruperea sau modificarea dozei uneia dintre componentele Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva. Vă rugăm să consultați Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

Dacă se omite o doză de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva trebuie luat cât mai curând posibil și apoi trebuie să se revină la schema de administrare obișnuită. Dacă se omite o doză de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și este aproape momentul la care trebuie să ia următoarea doză, doza omisă nu trebuie luată și trebuie să se revină la schema de administrare obișnuită.

Dacă apar vărsăturile în interval de o oră de la administrarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva, trebuie luat un alt comprimat. Dacă vărsăturile apar la mai mult de o oră de la administrarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva, nu trebuie administrată o a doua doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: Emtricitabina și tenofovirul sunt eliminate prin excreție renală, iar expunerea la emtricitabină și tenofovir crește la persoanele cu disfuncție renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Adulți cu insuficiență renală:

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva trebuie utilizat la persoanele cu o valoare a clearance-ului creatininei ($Cl_{Cr} < 80$ ml/minut) numai dacă se consideră că potențialele beneficii depășesc eventualele riscuri. Vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări de doze la adulții cu insuficiență renală

	Tratamentul infecției cu HIV-1	Profilaxia ante-expunere
Insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} 50-80 ml/minut)	Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea de emtricitabină și tenofovir o dată pe zi (vezi pct. 4.4).	Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea de emtricitabină și tenofovir o dată pe zi la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu Cl_{Cr} 60-80 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea emtricitabinei și tenofovirului la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu $Cl_{Cr} < 60$ ml/minut întrucât nu a fost studiată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).
Insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 30-49 ml/minut)	Administrarea de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva la intervale de 48 ore este recomandată pe baza modelelor datelor de farmacocinetică obținute în cazul administrării unei doze unice de emtricitabină și tenofovir disoproxil la subiecți neinfecțați cu HIV, având	Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva nu este recomandat la această grupă de pacienți.

	grade variabile de insuficiență renală (vezi pct. 4.4).	
Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/minut) și pacienți care efectuează ședințe de hemodializă	Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva nu este recomandat, deoarece scăderea corespunzătoare a dozei nu poate fi atinsă cu această combinație.	Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva nu este recomandat la această grupă de pacienți.

Copii și adolescenți cu insuficiență renală:

Nu se recomandă utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu insuficiență renală.

Insuficiența hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4. și 5.2).

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea combinației de emtricitabină și tenofovir disoproxil la copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare pe cale orală. Este de preferat ca Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva să fie administrată împreună cu alimente.

Comprimatele de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva pot fi dizolvate în aproximativ 100 ml de apă, suc de portocale sau suc de struguri și luat imediat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva pentru profilaxia ante-expunere la persoanele cu statut necunoscut sau pozitiv cu privire la infecția cu HIV-1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu HIV-1 cu mutații

Administrarea emtricitabinei și tenofovirului trebuie evitată la pacienții cu HIV-1 tratați cu medicamente antiretrovirale, care prezintă mutația K65R (vezi pct. 5.1).

Strategia globală de prevenție a infecției cu HIV-1

Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu este întotdeauna eficientă în prevenirea contactării HIV-1. Nu se cunoaște perioada de timp până la instalarea protecției după inițierea administrării emtricitabinei și tenofovirului disoproxil.

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva trebuie utilizat numai pentru profilaxia ante-expunere în cadrul strategiei globale de prevenție a infecției cu HIV-1, inclusiv utilizarea altor măsuri de prevenție HIV-1 (de exemplu utilizarea consecventă și corectă a prezervativului, cunoașterea statusului HIV-1, testarea periodică pentru alte infecții transmise pe cale sexuală).

Riscul de rezistență cu infecție HIV-1 nedetectată:

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva trebuie utilizat numai în vederea reducerii riscului de contactare a HIV-1 la persoanele confirmate ca fiind HIV-negative (vezi pct. 4.3). Statutul de HIV-negativ trebuie reconfirmat la intervale frecvente (de exemplu cel puțin la fiecare 3 luni) utilizând un test combinat antigen/anticorpi pe durata administrării Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva pentru profilaxia ante-expunere.

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva în monoterapie nu constituie un regim complet pentru tratamentul infecției cu HIV-1, iar mutațiile HIV-1 rezistente au apărut la persoanele cu infecție cu HIV-1 nedetectată care iau doar Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva.

Dacă simptomele clinice concordante cu infecția virală acută sunt prezente și recente (< 1 lună) se suspectează expuneri la HIV-1, iar utilizarea Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva trebuie amânată cel puțin o lună și statusul HIV-1 trebuie reconfirmat înainte de inițierea administrării Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva pentru profilaxia ante-expunere.

Importanța aderenței:

Persoanele neinfectate cu HIV-1 trebuie consiliate pentru a respecta strict schema de dozare recomandată pentru Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva. Eficacitatea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil privind reducerea riscului de contactare a HIV-1 este ferm corelată cu aderența, așa cum s-a demonstrat prin valorile nivelurilor de medicament măsurabile în sânge.

Pacienți cu infecție cu virusul hepatitic B sau C

Pacienții infectați cu HIV cu hepatită B sau C cronică care urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale. Medicii trebuie să consulte ghidurile curente de tratament ale infecției cu HIV pentru conduita terapeutică a infecției cu HIV la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic C (VHC).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru profilaxia ante-expunere la pacienții cu infecție cu VHB sau VHC.

În cazul administrării concomitente a unui tratament antiviral pentru hepatita B sau C, vă rugăm să consultați și Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele respective. Vezi și informațiile de la *Utilizarea împreună cu ledipasvir și sofosbuvir sau sofosbuvir și velpatasvir* de mai jos.

Tenofovir disoproxil este indicat pentru tratamentul VHB, iar emtricitabina a demonstrat activitate împotriva VHB în studii farmacodinamice, dar siguranța și eficacitatea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil a nu au fost stabilite în mod specific la pacienții cu infecție cronică cu VHB.

Întreruperea tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva la pacienții infectați cu VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați cu VHB care întrerup tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului. Dacă este necesar, se poate relua tratamentul hepatitei B. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică în stadiu avansat sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate duce la decompensare hepatică.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu au fost stabilite la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente semnificative. Farmacocinetica tenofovirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică și nu este necesară ajustarea dozei. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Având în vedere rata minimă de metabolizare hepatică și eliminarea pe cale renală a emtricitabinei, este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei pentru asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții infectați cu HIV-1 cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare

a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Efecte renale și osoase la adulți

Efecte renale

Emtricitabina și tenofovirul sunt în principal eliminate prin rinichi, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. În cursul utilizării tenofovirului disoproxil a fost observată apariția insuficienței renale, disfuncției renale, creșterea concentrațiilor de creatinină, a hipofosfatemiei și a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

Monitorizare a funcției renale

Înainte de inițierea tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva pentru infecția cu HIV-1 sau profilaxia pre-expunere se recomandă calcularea clearance-ului creatininei în cazul tuturor subiecților.

La persoanele fără factori de risc renal se recomandă monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și fosfatul seric) după două până la patru săptămâni de tratament, după trei luni de tratament și, ulterior, la interval de trei până la șase luni.

La persoanele care prezintă risc de afectare renală, este necesară o monitorizare mai frecventă a funcției renale.

Vezi și informațiile de la *Administrarea concomitentă cu alte medicamente* de mai jos.

Gestionarea funcției renale la pacienții infectați cu HIV-1:

Dacă valoarea fosfatului seric este $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) sau clearance-ul creatininei scade la < 50 ml/minut la orice pacient la care s-a administrat asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, incluzând determinări ale concentrațiilor de glucoză și potasiu din sânge și a glucozei din urină (vezi pct. 4.8 tubulopatie proximală). Trebuie luată în considerare posibilitatea întreruperii tratamentului cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil la pacienții cu clearance al creatininei scăzut la < 50 ml/minut sau cu valori scăzute ale fosfatului seric la $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Siguranța renală în timpul administrării asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil la pacienții infectați cu HIV-1 cu insuficiență renală (clearance al creatininei < 80 ml/minut) a fost studiată numai într-o măsură foarte limitată. Se recomandă ajustarea intervalului dintre doze pentru pacienții infectați cu HIV-1 cu un clearance al creatininei între 30 - 49 ml/minut (vezi pct. 4.2). Datele limitate provenite din studiile clinice sugerează că intervalul prelungit dintre administrări nu este optim și ar putea determina o toxicitate crescută și un posibil răspuns inadecvat. Mai mult, în cadrul unui studiu clinic de mică anvergură, un subgrup de pacienți cu clearance al creatininei între 50 și 60 ml/minut cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil în asociere cu emtricitabină la intervale de 24 ore au prezentat o expunere la tenofovir de 2-4 ori mai mare și deteriorarea funcției renale (vezi pct. 5.2). De aceea, este necesară o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor în cazul administrării asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil la pacienți cu clearance al creatininei < 60 ml/minut, iar funcția renală trebuie monitorizată cu atenție. În plus, răspunsul clinic la tratament trebuie monitorizat cu atenție la pacienții cărora li se administrează asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil cu un interval prelungit între doze. Utilizarea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) și la pacienții care necesită hemodializă, întrucât reducerea corespunzătoare a dozei nu poate fi obținută în cazul comprimatului combinat (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Gestionarea funcției renale pentru profilaxia ante-expunere:

Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu fost studiată la pacienții neinfecțați cu HIV-1 cu clearance al creatininei < 60 ml/minut și, prin urmare, nu este recomandat pentru utilizarea la această

grupă de pacienți. Dacă valoarea fosfatului seric este < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) sau clearance-ul creatininei scade la < 60 ml/minut la orice persoană care primește asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru profilaxia ante-expunere, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, incluzând determinări ale concentrațiilor de glucoză și potasiu din sânge și a glucozei din urină (vezi pct. 4.8 tubulopatie proximală). Trebuie luată în considerare posibilitatea întreruperii tratamentului cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil la pacienții cu clearance al creatininei scăzut la < 60 ml/minut sau cu valori scăzute ale fosfatului seric la < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Efecte la nivelul osului:

Tulburările osoase, cum ar fi osteomalacia, care se pot manifesta sub formă de dureri osoase persistente sau agravante și care pot contribui ocazional la apariția fracturilor, pot fi asociate cu tubulopatia renală proximală indusă de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.8).

Tenofovir disoproxilul poate cauza, de asemenea, o reducere a densității minerale osoase (DMO). La pacienții infectați cu HIV-1 într-un studiu clinic controlat cu durata de 144 săptămâni, care a comparat administrarea de tenofovir disoproxil cu administrarea de stavudină în asociere cu lamivudină și efavirenz la pacienți care nu au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost observate mici reduceri ale DMO la nivelul șoldului și coloanei vertebrale în ambele grupuri de tratament. Reducerea DMO la nivelul coloanei vertebrale și modificările biomarkerilor osoși față de momentul inițial au fost semnificativ mai mari în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil la 144 săptămâni de tratament. Reducerea DMO la nivelul șoldului a fost semnificativ mai mare în acest grup până la 96 săptămâni de tratament. Cu toate acestea, nu s-a constatat un risc crescut de fracturi sau evidența unor anomalii osoase relevante clinic după 144 săptămâni de tratament, în acest studiu.

În cadrul altor studii clinice (prospective și transversale), cele mai importante scăderi ale DMO au fost observate la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil ca parte a unei scheme de tratament care conține un inhibitor puternic de protează. În ansamblu, având în vedere tulburările osoase asociate cu tenofovir disoproxilul și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative pentru pacienții cu osteoporoză care prezintă un risc crescut de apariție a fracturilor .

În cazul în care sunt suspectate sau detectate anomalii osoase, pacientul trebuie consultat de către un medic specialist.

Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru profilaxia ante-expunere:

În studiile clinice efectuate la persoane neinfectate cu HIV-1 s-au observat scăderi mici ale DMO. În cadrul unui studiu clinic efectuat la 498 bărbați, media modificărilor DMO de la intrarea în studiu la săptămâna 24 de tratament a variat între -0,4% și -1,0% la nivelul șoldului, coloanei vertebrale, capului femural și trohanterului la bărbații care au primit zilnic tratament profilactic cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil (n=247) față de cei care au primit placebo (n=251).

Efecte renale și osoase la copii și adolescenți

Efectele pe termen lung la nivel renal și osos ale tenofovir disoproxilului în timpul tratamentului infecției cu HIV-1 la copii și adolescenți nu sunt pe deplin cunoscute, așa cum nu sunt pe deplin cunoscute nici efectele pe termen lung la nivel renal și cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil în cazul utilizării pentru profilaxia ante-expunere la adolescenți neinfecțați (vezi pct. 5.1). Mai mult, reversibilitatea toxicității renale după încetarea administrării de tenofovir disoproxil pentru tratamentul HIV-1 sau după încetarea administrării de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru profilaxia ante-expunere nu poate fi confirmată cu certitudine.

Se recomandă o abordare multidisciplinară pentru evaluarea raportului risc/beneficiu al utilizării de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru tratamentul infecției cu HIV-1 sau pentru profilaxia ante-expunere, luarea deciziilor privind monitorizarea adecvată în timpul tratamentului (inclusiv a deciziei de întrerupere a tratamentului) și stabilirea necesarului de suplimente pentru fiecare caz în parte.

La utilizarea de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru profilaxia ante-expunere, persoanele trebuie reevaluate la fiecare vizită, pentru a se stabili dacă acestea prezintă în continuare un risc crescut de contactare a infecției cu HIV-1. Riscul de contactare a infecției cu HIV-1 trebuie evaluat în contrapondere cu potențialul apariției efectelor la nivel renal și osos în cazul utilizării de lungă durată de emtricitabină și tenofovir disoproxil.

Efecte renale:

În studiul clinic GS-US-104-0352, la copiii infectați cu HIV-1, cu vârste de 2 până la < 12 ani au fost raportate reacții adverse renale care se pot încadra în tabloul unei tubulopatii renale proximale (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Monitorizare renală

Funcția renală (clearance-ul creatininei și fosfatul seric) trebuie evaluată înainte de tratament și monitorizată în timpul tratamentului ca în cazul adulților infectați cu HIV-1 (a se vedea mai sus).

Gestionarea funcției renale

În cazul în care la un copil sau adolescent aflat sub tratament cu emtricitabină și tenofovir disoproxil este confirmată o valoare a fosfatului seric < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), este necesară reevaluarea funcției renale în interval de o săptămână, incluzând dozări ale glucozei serice, potasiului seric și glucozei urinare (vezi pct. 4.8 tubulopatie proximală). În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii renale, este necesar un consult nefrologic pentru a lua în considerare întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu asocierea emtricitabină și tenofovir disoproxil trebuie luată în considerare și în situația unui declin progresiv al funcției renale în absența unei alte cauze identificabile.

Administrarea concomitentă și riscul de toxicitate renală

Se aplică aceleași recomandări ca în cazul adulților (vezi mai jos Administrarea concomitentă cu alte medicamente)

Insuficiență renală

Utilizarea combinației de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu este recomandată la copiii și adolescenții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu asocierea emtricitabină și tenofovir disoproxil nu trebuie inițiat la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și trebuie întrerupt la copiii și adolescenții care dezvoltă insuficiență renală în timpul tratamentului cu asocierea emtricitabină și tenofovir disoproxil.

Efecte osoase

Tenofovir disoproxil poate provoca o reducere a DMO. În prezent, efectele pe termen lung ale modificărilor DMO asociate tenofovir disoproxil, asupra sănătății osoase și riscului de viitoare fracturi sunt incerte (vezi pct. 5.1).

În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii osoase la copii și adolescenți, este necesar un consult endocrinologic și/sau nefrologic.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutateii corporale nu există dovezi certe cu privire la administrarea unui tratament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu ghidurile terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncția mitocondrială în urma expunerii in utero

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție

mitochondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienții infectați cu HIV-1 care primesc asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil sau orice alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Utilizarea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil trebuie evitată în asociere cu sau după utilizarea recentă a unui medicament nefrototoxic (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă a asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil și a medicamentelor nefrot toxice nu poate fi evitată, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal.

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută după inițierea tratamentului cu doze mari sau repetate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții infectați cu HIV-1 tratați cu tenofovir disoproxil și cu factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se administrează asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil concomitent cu un AINS, funcția renală trebuie monitorizată în mod adecvat.

S-a raportat un risc mai mare de insuficiență renală la pacienții infectați cu HIV-1 la care s-a administrat tenofovir disoproxil în asociere cu un inhibitor puternic de protează - ritonavir sau cobicistat. La acești pacienți este necesară monitorizarea atentă a funcției renale (vezi pct. 4.5). La pacienții infectați cu HIV-1 cu factori de risc renal trebuie evaluată cu atenție administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și un inhibitor puternic de protează.

Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care conțin emtricitabină, tenofovir disoproxil tenofovir alafenamidă sau alți analogi de citidină cum este lamivudina (vezi pct. 4.5). Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu trebuie administrată concomitent cu adefovir dipivoxil.

Utilizarea concomitentă cu ledipasvir și sofosbuvir, sofosbuvir și velpatasvir sau sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil cu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir a crescut concentrațiile plasmatice de tenofovir, în special când a fost utilizat împreună cu un regim HIV conținând tenofovir disoproxil și un potențator farmacocinetic (ritonavir sau cobicistat).

Siguranța tenofovirului disoproxil în condițiile administrării concomitente cu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și a unui potențator farmacocinetic nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare potențialele riscuri și beneficii asociate administrării concomitente, în special la pacienți cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții care primesc ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir concomitent cu tenofovir disoproxil și un inhibitor puternic al proteazei HIV trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse asociate tenofovirului disoproxil.

Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină:

Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tratament triplu cu nucleozide

La pacienții infectați cu HIV-1 au fost raportate rate crescute de eșec virusologic și de apariție a rezistenței la tratament într-un stadiu incipient când tenofovirul disoproxil a fost administrat în asociere cu lamivudină și abacavir sau în asociere cu lamivudină și didanozină, o dată pe zi. Între lamivudină și emtricitabină există o strânsă similaritate structurală, precum și similarități de farmacocinetică și farmacodinamie. De aceea, aceleași probleme pot apărea dacă asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil este administrat împreună cu un al treilea analog nucleozidic.

Vârșnici

Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu a fost studiată la persoanele cu vârsta peste 65 ani. Persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani au o probabilitate crescută ca funcția renală să fie diminuată, prin urmare, se impune precauție în cazul administrării asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil la persoanele vârstnice.

Excipienți

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate numai la adulți.

Deoarece această asociere conține emtricitabină și tenofovir disoproxil, orice interacțiune descrisă pentru fiecare dintre aceste medicamente în mod separat poate să apară în cazul utilizării asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil. Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Proprietățile farmacocinetice la starea de echilibru ale emtricitabinei și tenofovirului nu au fost modificate atunci când emtricitabina și tenofovirul disoproxil au fost administrate concomitent, în comparație cu administrarea separată a fiecăruia dintre aceste medicamente.

Studiile clinice privind interacțiunile farmacocinetice și cele *in vitro* au demonstrat că posibilitatea unor interacțiuni mediate de citocromul P450 între emtricitabină sau tenofovir disoproxil și alte medicamente este scăzută.

Asocieri nerecomandate

Întrucât este o combinație fixă, emtricitabina și tenofovirul disoproxil nu trebuie administrate concomitent cu alte medicamente care conțin emtricitabină sau tenofovir disoproxil, tenofovir

alafenamidă sau alți analogi de citidină cum este lamivudina (vezi pct. 4.4). Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu trebuie administrată concomitent cu adefovir dipivoxil.

Didanozină: Administrarea concomitentă a asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și Tabelul 2).

Medicamente eliminate pe cale renală: Deoarece emtricitabina și tenofovirusul sunt eliminate în principal pe cale renală, administrarea concomitentă a asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil și alte medicamente care scad funcția renală sau sunt în competiție pentru secreția tubulară activă (de exemplu cidofovir) poate determina creșterea concentrațiilor serice de emtricitabină, tenofovir și/sau medicamente administrate concomitent.

Administrarea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil trebuie evitată în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrototoxic. Câteva exemple de astfel de medicamente includ, fără a fi limitate însă la aceste exemple aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină-2 (vezi pct. 4.4).

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre componentele combinației fixe de emtricitabină și tenofovir disoproxil sau dintre componentele sale individuale și alte medicamente sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos (creșterea este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, nicio modificare prin “↔”, de două ori pe zi prin “b.i.d.” și o dată pe zi prin “q.d.”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere de 90% sunt prezentate în paranteze.

Tabel 2: Interacțiuni între componentele individuale ale asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 300 mg)
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
Inhibitori de protează		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% (↓ 42 la ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 la ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 la ↑ 10) Tenofovir: ASC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirusului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 la ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 la ↑ 66)	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
INRT		
Didanozină/Tenofovir disoproxil	Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină a determinat o creștere cu 40-60% a expunerii sistemice la didanozină	Administrarea concomitentă a asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Expunerea sistemică crescută la didanozină ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală.
Didanozină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV-1.

Lamivudină/Tenofovir disoproxil	<p>Lamivudină: ASC: ↓ 3% (↓ 8% până la ↑ 15) C_{max}: ↓ 24% (↓ 44 până la ↓ 12) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: ASC: ↓ 4% (↓ 15 până la ↑ 8) C_{max}: ↑ 102% (↓ 96 până la ↑ 108) C_{min}: NC</p>	Lamivudină și asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	<p>Efavirenz: ASC: ↓ 4% (↓ 7 până la ↓ 1) C_{max}: ↓ 4% (↓ 9 până la ↑ 2) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: ASC: ↓ 1% (↓ 8 până la ↑ 6) C_{max}: ↑ 7% (↓ 6 până la ↑ 22) C_{min}: NC</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de efavirenz.
ANTIINFECȚIOASE		
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic B (VHB)		
Adefovir dipivoxil /Tenofovir disoproxil	<p>Adefovir dipivoxil: ASC: ↓ 11% (↓ 14 până la ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 până la ↓ 0) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: ASC: ↓ 2% (↓ 5 până la ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 până la ↑ 6) C_{min}: NC</p>	Adefovir dipivoxil și asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.4).
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) ¹	<p>Ledipasvir: ASC: ↑ 96% (↑ 74 până la ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 până la ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 până la ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Concentrațiile plasmatiche crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă a tenofovirului disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și atazanavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate tenofovirului disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu

	<p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 până la ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 până la ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 până la ↑ 64)</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 până la ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 până la ↑ 57)</p>	<p>ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)¹</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% (↓ 35 până la ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 până la ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 până la ↑ 63)</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir rezultate din administrarea concomitentă a tenofovirului disoproxil și ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate tenofovirului disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită. Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>

	<p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 50% (↑ 42 până la ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 până la ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 până la ↑ 70)</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↓ 34% (↓ 41 până la ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 până la ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 până la ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 98% (↑ 77 până la ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 până la ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 până la ↑ 197)</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirusul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir:</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirusul disoproxil, inclusiv tulburările renale.</p>

	<p>ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 31 până la ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 până la ↑ 110)</p>	<p>Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Dolutegravir (50 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 65% (↑ 59 până la ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 până la ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 până la ↑ 126)</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirusul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 până la ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↑ 142% (↑ 123 până la ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 până la ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 până la ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 până la ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 până la ↑ 44)</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 până la ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 până la ↑ 48)</p>	<p>Concentrații plasmatice crescute de tenofovir rezultă din administrarea concomitentă a tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și atazanavir/ritonavir, care pot mări riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Nu a fost stabilită siguranța tenofovirului disoproxil, utilizat în asociere cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu cobicistat).</p> <p>Asocierea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizarea frecventă a funcției renale (vezi pct 4.4)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi)+ Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi)+ Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 28% (↓ 34 până la ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 până la ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 până la ↓ 11)</p>	<p>Concentrații plasmatice crescute de tenofovir rezultă din administrarea concomitentă a tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și darunavir/ritonavir, care pot mări riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Nu a fost stabilită siguranța tenofovirului disoproxil, utilizat în asociere cu sofosbuvir/velpatasvir și un</p>

	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 39% (↑ 33 până la ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 până la ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 până la ↑ 59)</p>	<p>potențator farmacocinetic (de exemplu cobicistat).</p> <p>Asocierea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizarea frecvență a funcției renale (vezi pct 4.4)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi)+ Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg o dată pe zi)+ Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o data pre zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 29% (↓ 36 până la ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 până la ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 până la ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 până la ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Concentrații plasmatice crescute de tenofovir rezultă din administrarea concomitentă a tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și lopinavir/ritonavir, care pot mări riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Nu a fost stabilită siguranța tenofovirului disoproxil, utilizat în asociere cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu cobicistat).</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4)</p>

	<p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 până la ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Raltegravir (400 mg de două ori pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 până la ↑ 48)</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 până la ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 până la ↑ 79)</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirusul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi)+ Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/ 245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 până la ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↓ 53% (↓ 61 până la ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 până la ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 până la ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔</p>	<p>La administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și efavirenz, se așteaptă scăderi ale concentrațiilor plasmatice de velpatasvir. Nu se recomandă schemele terapeutice de administrare concomitentă a sofosbuvir/velpatasvir cu efavirenz.</p>

	<p>C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 81% (↑ 68 până la ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 până la ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 până la ↑ 143)</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi)+ Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/ 245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 până la ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 până la ↑ 92)</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirusul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg o dată pe zi)³ + Darunavir (800 mg o dată pe zi) + Ritonavir (100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir:</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir</p>

	<p>AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabină: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>disoproxil, inclusiv tulburări renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4)</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 până la ↑ 10)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 până la ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C_{min}: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>
<p>Ribavirină/Tenofovir disoproxil</p>	<p>Ribavirină: ASC: ↑ 26% (↑ 20 până la ↑ 32) C_{max}: ↓ 5% (↓ 11 până la ↑ 1) C_{min}: NC</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de ribavirină.</p>
<p>Medicamente antivirale împotriva virusului herpetic</p>		

Famciclovir/Emtricitabină	<p>Famciclovir: ASC: ↓ 9% (↓ 16 până la ↓ 1) C_{max}: ↓ 7% (↓ 22 până la ↑ 11) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↓ 7% (↓ 13 până la ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 20 până la ↑ 1) C_{min}: NC</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de famciclovir.
Antimicobacteriene		
Rifampicină/Tenofovir disoproxil	<p>Tenofovir: ASC: ↓ 12% (↓ 16 până la ↓ 8) C_{max}: ↓ 16% (↓ 22 până la ↓ 10) C_{min}: ↓ 15% (↓ 12 până la ↓ 9)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat/Etinilestradiol/Tenofovir disoproxil	<p>Norgestimat: ASC: ↓ 4% (↓ 32 până la ↑ 34) C_{max}: ↓ 5% (↓ 27 până la ↑ 24) C_{min}: NC</p> <p>Etinilestradiol: ASC: ↓ 4% (↓ 9 până la ↑ 0) C_{max}: ↓ 6% (↓ 13 până la ↑ 0) C_{min}: ↓ 2% (↓ 9 până la ↑ 6)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinilestradiol.
IMUNOSUPRESOARE		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil /Emtricitabină	<p>Tacrolimus: ASC: ↑ 4% (↓ 3 până la ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (↓ 3 până la ↑ 9) C_{min}: NC</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↓ 5% (↓ 9 până la ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 17 până la ↓ 5) C_{min}: NC</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 6% (↓ 1 până la ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (↑ 1 până la ↑ 27) C_{min}: NC</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de tacrolimus.

<i>ANALGEZICE NARCOTICE</i>		
Metadonă/Tenofovir disoproxil	Metadonă: ASC: ↑ 5% (↓ 2 până la ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 până la ↑ 14) C _{min} : NC	Nu este necesară ajustarea dozei de metadonă.

NC = necalculat

N/A= nu este aplicabil

¹ Date generate în urma administrării concomitente cu ledipasvir/sofosbuvir. Administrarea decalată (la diferență de 12 ore) a generat rezultate similare.

² Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.

³ Studiu desfășurat cu o doză suplimentară de voxilaprevir 100 mg, pentru a se atinge expunerile la voxilaprevir estimate la pacienții infectați cu VHC.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 sarcini expuse) provenite de la gravide nu au indicat malformații sau efecte toxice fetale/neonatale asociate cu administrarea de emtricitabină și tenofovir disoproxil. Studiile cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, efectuate la animale, nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca urmare, dacă este necesar, se poate avea în vedere utilizarea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil în timpul sarcinii.

Alăptarea

S-a demonstrat că emtricitabina și tenofovirul se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele emtricitabinei și tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor. Ca urmare, asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale emtricitabinei sau tenofovirului disoproxil asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului atât cu emtricitabină, cât și cu tenofovir disoproxil.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Infecția cu HIV-1: Cele mai frecvente reacții adverse raportate, considerate posibil sau probabil asociate tratamentului cu emtricitabină și/sau tenofovir disoproxil au fost greața (12%) și diareea (7%) într-un studiu clinic deschis, randomizat la adulți (GS-01-934, vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al emtricitabinei și tenofovirului disoproxil în acest studiu a fost în concordanță cu experiența anterioară cu aceste medicamente în cazul administrării fiecăruia în parte concomitent cu alte medicamente antiretrovirale.

Profilaxia ante-expunere: Nu s-au identificat reacții adverse noi la asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil în cadrul a două studii clinice randomizate, controlate cu placebo (iPrEx, Partners PrEP) în care 2830 de adulți neinfecțați cu HIV-1 au primit asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil o dată pe zi pentru profilaxia ante-expunere. Pacienții au fost monitorizați pentru o medie

de 71 de săptămâni, respectiv 87 de săptămâni. Cea mai frecventă reacție adversă raportată în grupul cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil din cadrul studiului clinic iPrEx a fost cefaleea (1%).

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil a fi asociate tratamentului cu componentele asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil, pe baza experienței studiilor clinice și ulterior punerii pe piață a medicamentului la pacienții infectați cu HIV-1, sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel, al reacțiilor adverse asociate cu componentele individuale ale asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil, pe baza experienței din studiile clinice și ulterioare punerii pe piață a medicamentului

Frecvență	Emtricitabină	Tenofovir disoproxil
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>		
Frecvente:	neutropenie	
Mai puțin frecvente:	anemie ²	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>		
Frecvente:	reacții alergice	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>		
Foarte frecvente:		hipofosfatemie ¹
Frecvente:	hiperglicemie, hipertrigliceridemie	
Mai puțin frecvente:		hipokaliemie ¹
Rare:		acidoză lactică
<i>Tulburări psihice:</i>		
Frecvente:	insomnie, vise anormale	
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>		
Foarte frecvente:	cefalee	amețeli
Frecvente:	amețeli	cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>		
Foarte frecvente:	diaree, greață	diaree, vărsături, greață
Frecvente:	valori crescute ale amilazei inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie	dureri abdominale, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente:		pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>		
Frecvente:	valori crescute ale aspartat aminotransferazei serice (AST) și/sau valori crescute ale alanin aminotransferazei serice (ALT), hiperbilirubinemie	valori crescute ale transaminazelor serice
Rare:		steatoză hepatică, hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>		
Foarte frecvente:		erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	erupții veziculo-buloase, erupții pustuloase, erupții maculo-papulare, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie,	

	modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare) ²	
Mai puțin frecvente:	angioedem ³	
Rare:		angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>		
Foarte frecvente:	valori crescute ale creatinkinazei	
Mai puțin frecvente:		rabdomioliză ¹ , slăbiciune musculară ¹
Rare:		osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă și contribuind ocazional la apariția fracturilor) ^{1,3} , miopatie ¹
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>		
Mai puțin frecvente:		valori crescute ale creatininei, proteinurie, tubulopatie renală proximală inclusiv sindromul Fanconi
Rare:		insuficiență renală (acută și cronică), necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) ³ , diabet insipid nefrogen
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Foarte frecvente:		astenie
Frecvente:	dureri, astenie	

¹ Această reacție adversă poate să apară ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relație cauzală cu tenofovir disoproxil în absența acestei afecțiuni.

² La copii și adolescenți tratați cu emtricitabină a fost raportată frecvent anemia, iar modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentare) au apărut foarte frecvent.

³ Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentului, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți sau în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, pentru emtricitabină sau în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil, pentru tenofovirul disoproxil. Categoria de frecvență "mai puțin frecvente" a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat emtricitabină în studii clinice randomizate, controlate (n=1563) sau tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate și în programul de acces prelungit (n = 7319).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Insuficiență renală: Deoarece asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil poate determina leziuni renale, se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4 și 4.8). În general, tubulopatia renală proximală s-a remis sau s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil. Cu toate acestea, la unii pacienți infectați cu HIV-1, scăderea valorilor clearance-ului creatininei nu s-a remis complet, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil. Pacienții cu risc de insuficiență renală (cum sunt pacienții cu factori de risc renal la momentul inițial, boală cu HIV avansată sau pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente nefrotoxice) prezintă un risc crescut de recuperare incompletă a funcției renale, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

Acidoza lactică: Au fost raportate cazuri de acidoză lactică doar cu tenofovir disoproxil sau în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, cum ar fi pacienții cu boală hepatică decompensată sau pacienții cărora li se administrează medicamente concomitente cunoscute a produce acidoză lactică prezintă un risc crescut de a manifesta acidoză lactică severă în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv evoluție letală.

Parametri metabolici: În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Sindromul reactivării imune: La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză: Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală cu HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Evaluarea reacțiilor adverse asociate emtricitabinei este bazată pe experiența din trei studii clinice pediatrie (n = 169) în care copii și adolescenți cu vârste între 4 luni și 18 ani, infectați cu HIV, netratați anterior (n = 123) sau tratați anterior (n = 46), au fost tratați cu emtricitabină în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Pe lângă reacțiile adverse raportate la adulți, anemia (9,5%) și modificările de culoare ale pielii (31,8%) au apărut mai frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți decât la adulți (vezi pct. 4.8, *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*).

Evaluarea reacțiilor adverse asociate tenofovirului disoproxil este bazată pe două studii randomizate (GS-US-104-0321 și GS-US-104-0352) ce au cuprins 184 copii și adolescenți infectați cu HIV-1 (vârste de 2 până la <18 ani) care au primit tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau cu placebo/comparator activ (n = 91) în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse semnificate la copiii și adolescenții tratați cu tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil la adulți (vezi pct. 4.8 *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel* și 5.1).

La copii și adolescenți au fost semnificate reduceri ale DMO. La adolescenții infectați cu HIV-1 (cu vârste de 12 până la < 18 ani), scorurile Z ale DMO observate la subiecții care au primit tenofovir disoproxil au fost mai mici decât la subiecții care au primit placebo. La copiii infectați cu HIV-1 (cu vârste între 2 și 15 ani), scorurile Z ale DMO observate la subiecții care au trecut pe tenofovir disoproxil au fost mai mici decât la subiecții care au rămas pe regimul terapeutic anterior cu stavudină sau zidovudină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În studiul GS-US-104-0352, 89 copii și adolescenți infectați cu HIV-1, cu o valoare medie a vârstei de 7 ani (interval 2 până la 15 ani) au fost expuși la tenofovir disoproxil pe o durată mediană de 331 săptămâni. Opt dintre cei 89 pacienți (9%) au întrerupt tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La cinci subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu tenofovir disoproxil. Șapte pacienți au prezentat valori estimate ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) între 70 și 90 ml/min și 1,73 m². Dintre aceștia, trei pacienți au prezentat un declin semnificativ clinic al RFG estimate în timpul tratamentului, declin care s-a ameliorat în urma întreruperii tenofovirului disoproxil.

Alte grupe speciale de pacienți

Persoanele cu insuficiență renală: Deoarece tenofovirul disoproxil poate provoca toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la orice adult cu insuficiență renală, cărui i se administrează asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Teva nu este recomandat la copiii și adolescenții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB sau VHC: În studiul GS-01-934, profilul reacțiilor adverse al emtricitabinei și tenofovirului disoproxil la un număr limitat de pacienți infectați cu HIV care erau infectați concomitent cu VHB (n=13) sau VHC (n=26) a fost similar celui observat la pacienții infectați numai cu HIV. Totuși, după cum este de așteptat la acest grup de pacienți, creșterea valorilor AST și ALT s-a produs mai frecvent decât în populația generală infectată cu HIV.

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului: La pacienții infectați concomitent cu VHB au fost observate manifestări clinice și de laborator ale hepatitei, după întreruperea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, persoana trebuie monitorizată pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere a funcțiilor vitale.

Până la 30% din doza de emtricitabină și aproximativ 10% din doza de tenofovir pot fi eliminate prin hemodializă. Nu se știe dacă emtricitabina sau tenofovirusul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiviral pentru utilizare sistemică; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR03

Mecanism de acțiune

Emtricitabina este un analog nucleozidic al citidinei. Tenofovirul disoproxil este convertit *in vivo* în tenofovir, un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid) al adenozin monofosfatului. Atât emtricitabina cât și tenofovirusul au activitate specifică asupra virusului imunodeficienței umane (HIV-1 și HIV-2) și virusului hepatitic B.

Emtricitabina și tenofovirusul sunt fosforilate de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat și respectiv tenofovir difosfat. Studiile *in vitro* au evidențiat că atât emtricitabina cât și tenofovirusul pot fi fosforilate complet în celule când sunt administrate concomitent. Emtricitabina trifosfat și tenofovirusul difosfat inhibă competitiv reverstrascriptaza HIV-1, determinând astfel întreruperea lanțului de ADN.

Atât emtricitabina trifosfat cât și tenofovirusul difosfat sunt inhibitori slabi ai ADN-polimerazelor la mamifere și nu au existat dovezi care să ateste toxicitatea mitocondrială *in vitro* sau *in vivo*.

Activitate antivirală *in vitro*:

O activitate antivirală sinergică a fost observată la asocierea de emtricitabină cu tenofovir *in vitro*. În studiile care au investigat efectele asocierii cu inhibitori de protează și cu analogi inhibitori nucleozidici și non-nucleozidici de reverstrascriptază HIV s-au observat efecte aditive până la sinergice.

Rezistența:

In vitro: Rezistența a fost observată *in vitro* și la unii pacienți infectați cu HIV-1 datorită dezvoltării mutației M184V/I la emtricitabină sau a mutației K65R la tenofovir. Virusurile rezistente la emtricitabină cu mutația M184V/I au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină. Mutația K65R poate fi de

asemenea selectată de abacavir sau didanozină, având ca rezultat o sensibilitate scăzută la aceste medicamente, precum și la lamivudină, emtricitabină și tenofovir. Administrarea de tenofovir disoproxil ar trebui evitată la pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă mutația K65R. În plus, tenofovirusul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstranscriptazei HIV-1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, lamivudină și tenofovir. HIV-1 exprimând trei sau mai multe mutații asociate analogilor timidinei (MAT) care au inclus mutația M41L sau L210W a reverstranscriptazei, au indicat o sensibilitate scăzută la tenofovirusul disoproxil.

Tratamentul HIV-1 in vivo: Într-un studiu clinic deschis, randomizat (GS-01-934) la pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, genotipizarea a fost efectuată pe izolate plasmatice HIV-1 recoltate de la toți pacienții care au avut un ARN HIV > 400 copii/ml confirmat în săptămânile 48, 96 sau 144, sau la întreruperea tratamentului în perioada de început a studiului. În săptămâna 144:

- Mutația M184V/I a apărut la 2/19 (10,5%) izolate analizate de la pacienții din grupul cu emtricitabină/ tenofovir disoproxil/efavirenz și la 10/29 (34,5%) izolate analizate de la pacienții din grupul cu lamivudină/zidovudină/efavirenz (valoarea $p < 0,05$, testul exact Fisher a comparat grupul cu emtricitabină+tenofovir disoproxil cu grupul cu lamivudină/zidovudină, pentru toți pacienții).
- Niciun virus analizat nu a conținut mutațiile K65R sau K70E.
- Rezistența genotipică la efavirenz, predominant mutația K103N, a apărut la virusurile de la 13/19 (68%) dintre pacienți în grupul cu emtricitabină/ tenofovir disoproxil/efavirenz și la virusurile de la 21/29 (72%) dintre pacienți în grupul comparator.

Profilaxia ante-expunere - in vivo: Probele plasmatice provenite de la 2 studii clinice cu subiecți neinfecțiați cu HIV-1, iPrEx și Partners PrEP, au fost analizate pentru 4 variante HIV-1 care exprimă substituțiile aminoacidice (adică K65R, K70E, M184V și M184I) care este posibil să genereze rezistență la tenofovir sau emtricitabină. În cadrul studiului clinic iPrEx, nu au fost detectate variante HIV-1 cu expresii ale K65R, K70E, M184V sau M184I în momentul seroconversiei în rândul subiecților care s-au infectat cu HIV-1 după înrolarea în studiu. La 3 din 10 subiecți care au avut o infecție acută cu HIV la înrolarea în studiu, s-au detectat mutațiile M184I și M184V la 2 din 2 subiecți în grupul cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil și la 1 din 8 subiecți în grupul cu placebo.

În cadrul studiului clinic Partners PrEP, nu s-au detectat variante HIV-1 cu expresii ale K65R, K70E, M184V sau M184I la momentul seroconversiei la subiecții care s-au infectat cu HIV-1 în timpul studiului. La 2 din 14 subiecți cu infecție acută cu HIV la înrolarea în studiu, s-a detectat HIV cu mutația K65R (asociată cu rezistența la tenofovir) la 1 din 5 subiecți din grupul tratat cu tenofovir disoproxil 245 mg și HIV cu mutația la 1 din 3 subiecți din grupul cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil.

Date clinice

Tratamentul infecției cu HIV-1: Într-un studiu clinic deschis, randomizat (GS-01-934), pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale au primit fie un tratament cu emtricitabină, tenofovir disoproxil și efavirenz, administrat o dată pe zi ($n=255$), fie o combinație fixă de lamivudină și zidovudină administrată de două ori pe zi și efavirenz o dată pe zi ($n=254$). Pacienților din grupul cu emtricitabină și tenofovir disoproxil li s-au administrat asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil și efavirenz din săptămâna 96 până în săptămâna 144. La momentul inițial, grupurile randomizate au prezentat valori mediane similare ale ARN HIV-1 plasmatic ($5,02$ și $5,00 \log_{10}$ copii/ml) și ale numărului celulelor CD4 (233 și 241 celule/ mm^3). Criteriul final principal de eficacitate pentru acest studiu a fost obținerea și menținerea unor concentrații confirmate de ARN HIV-1 < 400 copii/ml timp de 48 săptămâni. Analizele de eficacitate secundară timp de 144 săptămâni au inclus procentul de pacienți cu concentrații ARN HIV-1 < 400 sau < 50 copii/ml și modificările înregistrate în numărul celulelor CD4 față de momentul inițial.

Datele privind criteriile finale principale după 48 săptămâni au arătat că asocierea emtricitabinei, tenofovirusului disoproxil și efavirenz a determinat o eficacitate antivirală superioară în comparație cu

administrarea combinației fixe de lamivudină și zidovudină cu efavirenz, așa cum se arată în Tabelul 4. Datele cu privire la criteriile finale secundare după 144 săptămâni sunt, de asemenea, prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Date din studiul GS-01-934 privind eficacitatea după 48 și 144 săptămâni, în care emtricitabina, tenofovirul disoproxil și efavirenz au fost administrate la pacienți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale

	GS-01-934 Tratament pentru 48 săptămâni		GS-01-934 Tratament pentru 144 săptămâni	
	Emtricitabină + tenofovir disoproxil + efavirenz	Lamivudină + zidovudină + efavirenz	Emtricitabină + tenofovir disoproxil + efavirenz*	Lamivudină + zidovudină + efavirenz
ARN HIV-1 < 400 copii/ml (TPLDRV)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
Valoarea p	0,002**		0,004**	
Diferența % (Î 95%)	11% (între 4% și 19%)		13% (între 4% și 22%)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml (TPLDRV)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Valoarea p	0,021**		0,082**	
Diferența % (Î 95%)	9% (între 2% și 17%)		8% (între -1% și 17%)	
Media modificărilor înregistrate în numărul celulelor CD4 față de momentul inițial (celule/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Valoarea p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Diferența % (Î 95%)	32 (între 9 și 55)		41 (între 4 și 79)	

* Pacienții cărora li s-au administrat emtricitabină, tenofovir disoproxil și efavirenz au fost tratați cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil și efavirenz din săptămâna 96 până în săptămâna 144.

** Valoarea p pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel stratificat pentru numărul celulelor CD4 față de momentul inițial TPLDRV= Timpul până la dispariția răspunsului virologic

^a: Testul Van Elteren

Într-un studiu clinic randomizat (M02-418), 190 de pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale au fost tratați cu emtricitabină și tenofovir disoproxil o dată pe zi în asociere cu lopinavir/ritonavir administrate o dată sau de două ori pe zi. După 48 săptămâni, 70% și 64% dintre pacienți au înregistrat un nivel ARN HIV-1 < 50 copii/ml după tratamentul cu lopinavir/ritonavir administrat o dată, respectiv de două ori pe zi. Media modificărilor înregistrate în numărul celulelor CD4 față de momentul inițial a fost de +185 celule/mm³ și respectiv +196 celule/mm³.

Experiența clinică limitată la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB sugerează că administrarea de emtricitabină sau tenofovir disoproxil în tratamentul antiretroviral combinat pentru controlul infecției cu HIV determină o reducere a nivelului ADN VHB (o reducere de 3 log₁₀ sau de respectiv 4 până la 5 log₁₀) (vezi pct. 4.4).

Profilaxia ante-expunere: Studiul iPrEx (CO-US-104-0288) a evaluat asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil sau placebo la 2499 de bărbați neinfecțiați cu HIV (sau femei transexuale) care au

întreținut relații sexuale cu bărbați și care au fost considerați expuși unui risc crescut de infecție cu HIV. Subiecții au fost monitorizați timp de 4.237 ani-persoană. Caracteristicile inițiale sunt sintetizate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Populația de studiu din studiul CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Combi-nația de emtricitabină și tenofovir (n = 1251)
Vârștă (Ani), Media (DS)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasă, N (%)		
Negroidă/Afro-americană	97 (8)	117 (9)
Caucaziană	208 (17)	223 (18)
Combinată/Altele	878 (70)	849 (68)
Asiatică	65 (5)	62 (5)
Etnie Hispanică/Latino, N (%)	906 (73)	900 (72)
Factori de Risc Sexual la Selecție		
Număr de parteneri cu 12 săptămâni înainte, Media (DS)	18 (43)	18 (35)
URAI cu 12 săptămâni înainte, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI cu Parteneri HIV+ (sau status necunoscut) cu 6 luni înainte, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Implicați în raporturi sexuale plătite ultimele 6 luni, N (%)	510 (41)	517 (41)
Status HIV cunoscut + Partener ultimele 6 luni, N (%)	32 (3)	23 (2)
Seroreactivitate Sifilitică, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
Infecție serică cu virus Herpes Simplex Tip 2, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Esteraza leucocitară Pozitivă în Urină, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = raport sexual anal receptiv neprotejat

Incidența seroconversiei HIV în mod global și la subșetul care a raportat raport sexual anal receptiv neprotejat sunt prezentate în Tabelul 6. Eficacitatea a fost strâns corelată cu aderența, așa cum a fost evaluată prin detectarea nivelurilor plasmatice sau intracelulare de medicament în studiul cu cazuri-martor (Tabelul 7).

Tabelul 6: Eficacitatea în studiul CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Combi-nația de emtricitabină și tenofovir	Valoare-P^{a, b}
Analiza mITT			
Seroconversii / N	83 / 1217	48 / 1224	<u>0,002</u>
Reducerea riscului relativ (Î 95%) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI cu 12 săptămâni înainte de selecție, analiza mITT			
Seroconversii / N	72 / 753	34 / 732	<u>0,0349</u>
Reducerea riscului relativ (Î 95%) ^b	52% (28%, 68%)		

^aValorile-p generate de testul de rang logaritmic. Valorile-P pentru URAI se referă la ipoteza nulă conform căreia eficacitatea diferă între straturile subgrupului (URAI, fără URAI).

^bReducerea riscului relativ calculată pentru populația mITT pe baza incidenței seroconversiei, de exemplu care apare după momentul inițial până la prima vizită după tratament (aproximativ la 1 lună după ultima distribuire de medicament de studiu).

Tabelul 7: Eficacitatea și aderența în studiul CO-US-104-0288 (iPrEx, analiza cazurilor-martor corespunzătoare)

Cohortă	Medicament detectat	Medicament nedetectat	Reducerea riscului relativ (Î 95% bilateral) ^a
Subiecți HIV-Pozitivi	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Subiecți HIV-negativi cu control aferent confirmat	63 (44%)	81 (56%)	—

^aReducerea riscului relativ calculată la incidența seroconversiei (după momentul inițial) de la perioada de tratament în regim dublu-orb și în timpul perioadei de monitorizare de 8 săptămâni. Au fost evaluate numai probele de la subiecții randomizați la asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru nivelurile plasmatiche sau intracelulare de tenofovir disoproxil - DP.

Studiul clinic Partners PrEP (CO-US-104-0380) a evaluat asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil 245 mg sau placebo la 4758 de subiecți neinfecțați cu HIV din Kenya sau Uganda din cupluri heterosexuale serodiscordante. Subiecții au fost monitorizați timp de 7830 ani-persoană. Caracteristicile inițiale sunt sintetizate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Populația de studiu din studiul CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1584)	Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil (n = 1579)
Vârsta (Ani), Mediana (T1, T3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sex, N (%)			
Bărbătesc	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Femeiesc	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Caracteristici cheie ale cuplului, N (%) sau Mediana (T1, T3)			
Căsătorit(ă) cu partenerul din studiu	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Ani de trai cu partenerul din studiu	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Ani de cunoaștere a statusului discordant	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

Incidența seroconversiei HIV este prezentată în Tabelul 9. Rata seroconversiei HIV-1 la bărbați a fost de 0,24/100 persoană-ani de expunere la asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil, iar rata seroconversiei HIV-1 la femei a fost de 0,95/100 persoană-ani de expunere la asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil. Eficacitatea a fost ferm corelată cu aderența la tratament, așa cum a fost evaluată prin detectarea nivelurilor plasmatiche sau intracelulare de medicament și a fost mai crescută în rândul participanților la substudiu care au primit consiliere activă privind aderența și așa cum a fost prezentată în Tabelul 10.

Tabelul 9: Eficacitatea în studiul CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg	Asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil
Seroconversii / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidența per 100 persoane-ani (Î 95%)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Reducerea riscului relativ (Î 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^aReducerea riscului relativ calculată pentru cohorta mITT pe baza incidenței seroconversiei (după momentul inițial). Comparațiile pentru grupurile active ale studiului sunt efectuate comparativ cu placebo.

Tabelul 10: Eficacitatea și aderența în studiul CO-US-104-0380 (Partner PrEP)

Cuantificarea medicamentului de studiu	Număr cu Tenofovir detectat/ Probe totale (%)		Risc estimat pentru protecția HIV-1: Detecție versus nicio detecție a Tenofovir	
	Caz	Cohortă	Reducerea riscului relativ (ÎÎ 95%)	Valoare-p
Grupul FTC/tenofovir disoproxil ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupul tenofovir disoproxil ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
	Participanții la substudiul aderenței^b			
Substudiul aderenței	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg + asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil	Reducerea riscului relativ (ÎÎ 95%)	Valoare-p
Seroconversii / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a ‘Caz’ = seroconvertit HIV; „Cohortă” = 100 de subiecți selectați aleatoriu din grupul cu tenofovir disoproxil 245 mg și asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil. Au fost evaluate numai probele de Caz sau Cohortă de la subiecții randomizați fie la tenofovir disoproxil 245 mg fie la asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru nivelurile plasmatiche detectabile de tenofovir.

^b Participanții la substudiu au fost monitorizați activ în ceea ce privește aderența la tratament, de exemplu vizite la domiciliu neanunțate și numărarea comprimatelor, și consiliere pentru îmbunătățirea complianței cu medicamentul de studiu.

Copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii clinice cu asocierea emtricitabină și tenofovir disoproxil la copii și adolescenți.

Eficacitatea și siguranța clinică ale asocierii emtricitabină și tenofovir disoproxil au fost stabilite din studiile clinice efectuate cu emtricitabină și tenofovir disoproxil administrate în monoterapie.

Studii clinice cu emtricitabină

La sugari și copii peste 4 luni, majoritatea pacienților tratați cu emtricitabină au obținut sau menținut supresia completă a ARN HIV-1 plasmatic pe parcursul a 48 săptămâni (89% au obținut ≤ 400 copii/ml, iar 77% au obținut ≤ 50 copii/ml).

Studii clinice cu tenofovir disoproxil

În studiul GS-US-104-0321, 87 pacienți infectați cu HIV-1 (cu vârste de 12 până la < 18 ani), tratați anterior, au primit tenofovir disoproxil (n = 45) sau placebo (n = 42) în combinație cu un regim de fond optimizat (OBR) timp de 48 săptămâni. Având în vedere limitările studiului, nu a putut fi demonstrat un beneficiu al tenofovirului disoproxil față de placebo în săptămâna 24, pe baza valorilor plasmatiche ale ARN HIV-1. Totuși, pe baza extrapolării datelor obținute la adulți și a datelor farmacocinetice comparative, este de așteptat un beneficiu la populația de adolescenți (vezi pct. 5.2).

La pacienții care au primit tratament cu tenofovir disoproxil sau placebo, valorile medii la momentul inițial ale scorului Z al DMO la nivelul coloanei lombare au fost de -1,004 și respectiv -0,809, iar valorile medii ale scorului Z al DMO la nivelul întregului corp au fost de -0,866 și respectiv -0,584.

Valorile medii ale modificărilor în săptămâna 48 (sfârșitul fazei dublu-orb) au fost de -0,215 și -0,165 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare și de -0,254 și -0,179 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului corp, în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și, respectiv, în grupul tratat cu placebo. Rata medie de creștere a DMO a fost mai mică în grupul tratat cu tenofovir disoproxil față de grupul tratat cu placebo. În săptămâna 48, șase adolescenți din grupul tratat cu tenofovir disoproxil și un adolescent din grupul placebo au prezentat o reducere semnificativă a DMO la nivelul coloanei lombare (definită printr-o reducere > 4%). În rândul celor 28 pacienți tratați timp de 96 săptămâni cu tenofovir disoproxil, scorurile Z ale DMO s-au redus cu -0,341 la nivelul coloanei lombare și cu -0,458 la nivelul întregului corp.

În studiul GS-US-104-0352, 97 pacienți cu vârste de 2 până la < 12 ani, tratați anterior, cu supresie virusologică stabilă sub regimuri conținând stavudină sau zidovudină, au trecut în mod randomizat fie la tenofovir disoproxil în locul regimului cu stavudină sau zidovudină (n = 48), fie au continuat regimul inițial (n = 49) timp de 48 săptămâni. În săptămâna 48, 83% dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și 92% dintre cei tratați cu stavudină sau zidovudină prezentau valori < 400 copii/ml ale ARN HIV-1 plasmatic. Diferența dintre procentajele de pacienți care au menținut valori < 400 copii/ml în săptămâna 48 a fost determinată în primul rând de numărul mai mare de întreruperi în grupul tratat cu tenofovir disoproxil. După excluderea datelor lipsă, 91% dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și 94% dintre cei tratați cu stavudină sau zidovudină prezentau valori < 400 copii/ml ale ARN HIV-1 plasmatic în săptămâna 48.

Au fost raportate reduceri ale DMO la copii și adolescenți. La pacienții care au primit tratament cu tenofovir disoproxil sau stavudină sau zidovudină, valorile medii ale scorului Z al DMO la nivelul coloanei lombare au fost de -1,034 și respectiv -0,498, iar valorile medii ale scorului Z al DMO la nivelul întregului corp au fost de -0,471 și respectiv -0,386. Valorile medii ale modificărilor în săptămâna 48 (sfârșitul fazei dublu-orb) au fost de -0,032 și -0,087 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare și de -0,184 și -0,027 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului corp, în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și, respectiv, în grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Rata medie de creștere osoasă la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48 a fost similară în cele două grupuri tratate cu tenofovir disoproxil, respectiv stavudină sau zidovudină. Creșterea osoasă la nivelul întregului corp a fost mai scăzută în grupul tratat cu tenofovir disoproxil față de grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Un subiect tratat cu tenofovir disoproxil și nici unul tratat cu stavudină sau zidovudină au experimentat reducere semnificativă (>4%) al DMO la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48. La 64 subiecți tratați cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni s-a înregistrat o reducere a scorului Z al DMO de -0,012 la nivelul coloanei lombare și de -0,338 la nivelul întregului corp. Scorurile Z al DMO nu au fost ajustate pentru înălțime și greutate.

În studiul GS-US-104-0352, 8 dintre cei 89 copii și adolescenți tratați cu tenofovir disoproxil au întrerupt tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La cinci subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu tenofovir disoproxil (durata medie de expunere la tenofovir disoproxil a fost de 331 săptămâni).

Siguranța și eficacitatea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține emtricitabină și tenofovir disoproxil la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 și pentru profilaxia ante-expunere (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bioechivalența unui comprimat filmat din asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil cu o capsulă de emtricitabină 200 mg și un comprimat filmat de tenofovir disoproxil 245 mg a fost stabilită după administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar. După administrarea orală a asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil la subiecții sănătoși,

emtricitabina și tenofovirul disoproxil sunt absorbite rapid, iar tenofovirul disoproxil este convertit în tenofovir. Concentrațiile maxime de emtricitabină și tenofovir sunt observate în probele de ser recoltate la 0,5 până la 3 ore de la administrarea dozei în condiții de repaus alimentar. Administrarea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil cu alimente a determinat o întârziere de aproximativ trei sferturi de oră în atingerea concentrațiilor maxime de tenofovir. Creșteri ale ASC și C_{max} ale tenofovirului de aproximativ 35% și respectiv 15% au fost observate când medicamentul a fost administrat împreună cu o masă bogată în grăsimi sau una ușoară, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Pentru optimizarea absorbției tenofovirului, se recomandă administrarea asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil cu alimente.

Distribuție

După administrarea intravenoasă volumul distribuției emtricitabinei și tenofovirului a fost de aproximativ 1,4 l/kg și respectiv 800 ml/kg. După administrarea orală a emtricitabinei sau a tenofovirului disoproxil, emtricitabina și tenofovirul sunt distribuite extensiv în întreg organismul. Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmaticice umane a fost < 4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 μg/ml. Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmaticice sau serice a fost < 0,7 și respectiv 7,2%, pentru concentrații de tenofovir cuprinse între 0,01 și 25 μg/ml.

Metabolizare

Metabolizarea emtricitabinei este limitată. Biotransformarea emtricitabinei include oxidarea grupului tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (aproximativ 9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (aproximativ 4% din doză). Studiile *in vitro* au stabilit că nici tenofovirul disoproxil și nici tenofovirul nu sunt substraturi pentru enzimele citocromului P450. Nici emtricitabina și nici tenofovirul nu au inhibat *in vitro* metabolizarea medicamentelor mediate de niciuna din izoenzimele majore ale citocromului P450 uman implicate în biotransformarea medicamentelor. De asemenea, emtricitabina nu a inhibat uridin-5'-difosfoglucuronil transferaza, enzima responsabilă de glucuronoconjugare.

Eliminare

Emtricitabina este în principal excretată prin rinichi; întreaga doză administrată se regăsește în urină (aproximativ 86%) și fecale (aproximativ 14%). Treisprezece la sută din doza de emtricitabină a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți. Clearance-ul sistemic al emtricitabinei a fost în medie de 307 ml/min. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

Tenofovir este excretat în principal prin rinichi, atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă; aproximativ 70-80% din doză este excretată nemodificată în urină după administrarea intravenoasă. Clearance-ul aparent al tenofovirului a fost în medie de aproximativ 307 ml/min. Clearance-ul renal a fost estimat la aproximativ 210 ml/min, ceea ce depășește rata de filtrare glomerulară. Aceasta indică faptul că secreția tubulară activă este o parte importantă a eliminării tenofovirului. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al tenofovirului este de aproximativ 12 până la 18 ore.

Vârștnici

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică pentru emtricitabină sau tenofovir la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

Sex

Farmacocinetica emtricitabinei și a tenofovirului este similară la pacienții de sex masculin și pacienții de sex feminin.

Origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice dependente de originea etnică, importante din punct de vedere clinic, pentru emtricitabină. Nu a fost studiată farmacocinetica tenofovirului la diferite grupuri etnice.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu asocierea de emtricitabină și tenofovir disoproxil la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Farmacocinetica tenofovirului la starea de echilibru a fost evaluată la 8 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1 (cu vârste de la 12 până la < 18 ani) cu greutate corporală ≥ 35 kg și la 23 de copii infectați cu HIV-1 cu vârste de la 2 până la < 12 ani. Expunerea la tenofovir obținută la acești copii și adolescenți care au primit doze zilnice orale de tenofovir disoproxil 245 mg sau tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg corp până la o doză maximă de 245 mg a fost similară expunerii obținute la adulții care primeau doze unice zilnice de tenofovir disoproxil 245 mg. Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 2 ani. În general, farmacocinetica emtricitabinei la sugari, copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 18 ani) este similară celei observate la adulți.

Insuficiență renală

Sunt disponibile date farmacocinetice limitate pentru emtricitabină și tenofovir după administrarea concomitentă ca preparate separate sau sub formă de asociere de emtricitabină și tenofovir disoproxil la pacienții cu insuficiență renală. Parametrii farmacocinetici au fost determinați în principal după administrarea de doze unice de emtricitabină 200 mg sau tenofovir disoproxil 245 mg la pacienții neinfecțați cu HIV, cu grade variabile de insuficiență renală. Gradul de insuficiență renală a fost definit în funcție de clearance-ul creatininei (ClCr) la momentul inițial (funcție renală normală la un ClCr > 80 ml/min; insuficiență renală ușoară la un ClCr = 50-79 ml/min; insuficiență renală moderată la un ClCr = 30-49 ml/min și insuficiență renală severă la un ClCr = 10-29 ml/min).

Media expunerii sistemice (VC%) la emtricitabină a crescut de la 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la pacienții cu funcție renală normală, la 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ și 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă.

Media expunerii sistemice (VC%) la tenofovir a crescut de la 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la pacienții cu funcție renală normală, la 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ și 15985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă.

Este de așteptat ca intervale mai mari între dozele asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil administrate la pacienții cu insuficiență renală moderată, să determine concentrații plasmatice maxime mai ridicate și nivele mai scăzute ale C_{\min} în comparație cu pacienții cu funcție renală normală.

La persoanele cu insuficiență renală în stadiu final (IRSF) tratați prin hemodializă, expunerile sistemice între sesiunile de dializă au crescut substanțial pe parcursul a 72 ore la 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în cazul emtricitabinei, și pe parcursul a 48 ore la 42857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în cazul tenofovirului.

S-a efectuat un studiu clinic de mică anvergură pentru evaluarea siguranței, activității antivirale și a farmacocineticii tenofovirului disoproxil în asociere cu emtricitabină la pacienți cu insuficiență renală infectați cu HIV. Un subgrup de pacienți cu un clearance al creatininei la momentul inițial între 50 și 60 ml/min, cărora li s-a administrat medicamentul o dată pe zi, au prezentat o creștere de 2-4 ori a expunerii la tenofovir și o deteriorare a funcției renale.

Farmacocinetica emtricitabinei și tenofovirului la copii și adolescenți cu insuficiență renală nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind doza (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica asocierii de emtricitabină și tenofovir disoproxil nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică.

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecții neinfecțați cu VHB și având grade diferite de insuficiență hepatică. În general, farmacocinetica emtricitabinei la subiecții infectați cu VHB a fost similară celei observate la subiecții sănătoși și la subiecții infectați cu HIV.

O doză unică de tenofovir disoproxil 245 mg a fost administrată la pacienții neinfecțați cu HIV, dar

având grade diferite de insuficiență hepatică definite conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmacocinetica tenofovirului nu a fost modificată substanțial la pacienții cu insuficiență hepatică, ceea ce sugerează că ajustarea dozei nu este necesară la acești pacienți. Valorile medii (VC%) C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale tenofovirului au fost 223 (34,8%) ng/ml și 2050 (50,8%) ng•h/ml, respectiv, la pacienții cu funcție normală, în comparație cu 289 (46,0%) ng/ml și 2310 (43,5%) ng•h/ml la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, și 305 (24,8%) ng/ml și 2740 (44,0%) ng•h/ml la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Emtricitabină: Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Tenofovir disoproxil: Studiile farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranței tenofovirului disoproxil nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani, câini și maimuțe, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, includ toxicitate renală și la nivel osos, precum și o scădere a concentrației plasmatiche de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s-a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuțe) și scădere a densității minerale osoase (DMO) (la șobolani și câini). Toxicitatea la nivel osos la exemplarele adulte tinere de șobolani și câini a apărut la expuneri ≥ 5 ori față de expunerea la pacienți (copii și adolescenți sau adulți); toxicitatea la nivel osos a apărut la maimuțe tinere infectate la expuneri foarte mari după administrarea subcutanată (≥ 40 ori față de expunerea la pacienți). Datele obținute din studiile efectuate la șobolani și maimuțe au indicat existența unei reduceri a absorbției intestinale a fosfatului, determinată de medicament, cu o potențială reducere secundară a DMO.

În studiile de genotoxicitate, testul *in vitro* al limfomului la șoarece a fost pozitiv, rezultatele au fost echivoce pentru una dintre tulpinile utilizate la testul Ames și testul de sinteză neprogramată a ADN-ului, efectuat pe hepatocite primare de șobolan, a fost ușor pozitiv. Cu toate acestea, testul micronucleilor efectuat *in vivo* la șoarece, pe celule din măduva osoasă, a fost negativ.

Studiile de carcinogenitate efectuate la șobolani și șoareci, cu administrarea orală a medicamentului, au evidențiat numai o incidență scăzută a tumorilor duodenale la șoareci, în cazul administrării unei doze extrem de mari. Este puțin probabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovirul disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, în studiile de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

Asocierea emtricitabinei cu tenofovirul disoproxil: Studiile privind genotoxicitatea și toxicitatea după doze repetate, cu durată de o lună sau mai puțin, efectuate cu cele două componente administrate în asociere, nu au evidențiat exacerbări ale efectelor toxicologice, în comparație cu studiile în care componentele au fost administrate separat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Manitol

Celuloză microcristalină (E460)

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție (E463)

Hipromeloză (E464)

Stearil fumarat de sodiu

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

Indigo carmin lac de aluminiu (E132)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blister: 2 ani

Flacon din PEÎD: 2 ani

Stabilitatea în cursul utilizării

Flacon PEÎD

S-a demonstrat stabilitatea medicamentului pentru o perioadă de 60 de zile de la deschiderea flaconului.

6.4 Precauții special pentru păstrare

Blister: A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon: A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere

Blistere din OPA-Al-PVC/Al

Blistere din OPA-Al-PE+desicant/Al-PE

Cutii a câte 30, 30 (30x1) și 90 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii

Flacon din PEÎD, de culoare albă, opacă, cu pereți îngroșați cu capacitatea de 100 ml, prevăzut cu capac din polipropilenă (PP) de 38 mm și un recipient cu 3 g desicant.

Cutii a câte 30, 90 (3 flacoane a câte 30), ambalaj multiplu conținând 90 (3 cutii cu 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13

Biroul P30, Corp C1, parter

Sector 1, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13984/2021/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Iunie 2016
Reînnoirea autorizației – Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025