

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 200 mg/245 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин (emtricitabine) и 245 mg тенофовир дизопроксил (tenofovir disoproxil) (като малеат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 93,6 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлозелена филмирана таблетка с форма на капсула, двойноизпъкнала с размери 19 mm x 8,5 mm, с вдлъбнато релефно означение “M” от едната страна и “ETD” от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на HIV-1 инфекция

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е показан за комбинирана антиретровирусна терапия за лечение на възрастни, инфектирани с HIV-1 (вж. точка 5.1).

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е показан и за лечение на юноши, инфектирани с HIV-1, с резистентност към нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) или токсичност, изключваща възможността за употреба на средства от първа линия (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

Предекспозиционна профилактика (ПрЕП)

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan е показан, в комбинация с по-безопасни сексуални практики, за предекспозиционна профилактика за намаляване на риска от придобита по полов път HIV-1 инфекция при високорискови възрастни и юноши (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се назначи от лекар с опит в лечението на HIV инфекции.

Дозировка

Лечение на HIV при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 35 kg: една таблетка веднъж дневно.

Превенция на HIV при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години, с тегло най-малко 35 kg: една таблетка веднъж дневно.

Емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се предлагат като отделни лекарствени продукти за лечение на HIV-1 инфекция, ако се налага прекратяване или промяна на дозата на една от

съставките на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Моля, направете справка с кратката характеристика на тези лекарствени продукти.

Ако е пропусната една доза емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в рамките на 12 часа от обичайното време за приемането му, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се приеме възможно най-скоро и обичайната схема на прилагане трябва да се продължи. Ако е пропусната една доза емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с повече от 12 часа и вече почти е дошло време за следващата доза, пропуснатата доза не трябва да се приема и обичайната схема на прилагане трябва да се продължи.

Ако се появи повръщане в рамките на 1 час след приема на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, трябва да се приеме друга таблетка. Ако се появи повръщане след повече от 1 час след приема на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, втора доза не трябва да се приема.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Емтрицитабин и тенофовир се елиминират чрез бъбречна екскреция и експозицията на емтрицитабин и тенофовир се повишава при индивиди с бъбречна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Възрастни с бъбречно увреждане

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се прилага при индивиди с креатининов клирънс (CrCl) < 80 ml/min, само ако се приема, че потенциалните ползи надвишават потенциалните рискове. Вижте таблица 1.

Таблица 1: Препоръки за прилагане при възрастни с бъбречно увреждане

	Лечение на HIV-1 инфекция	Предекспозиционна профилактика
Лека степен на бъбречно увреждане (CrCl 50-80 ml/min)	Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят прилагането веднъж дневно (вж. точка 4.4).	Ограничени данни от клинични проучвания подкрепят прилагането веднъж дневно при неинфектирани с HIV-1 индивиди с CrCl 60 – 80 ml/min. Не се препоръчва употреба при неинфектирани с HIV-1 индивиди с CrCl < 60 ml/min, тъй като не е проучван при тази популация (вж. точки 4.4 и 5.2).
Умерена степен на бъбречно увреждане (CrCl 30-49 ml/min)	Препоръките за приложение на всеки 48 часа се базират на моделиране на фармакокинетични данни при единична доза емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при неинфектирани с HIV участници с различни степени на бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).	Не се препоръчва за употреба при тази популация.
Тежка степен на бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) и пациенти на хемодиализа	Не се препоръчва, тъй като не е възможно да се постигне подходящо понижение на дозата с комбинираната таблетка.	Не се препоръчва за употреба при тази популация.

Педиатрични пациенти с бъбречно увреждане

Не се препоръчва употребата при индивиди на възраст под 18 години с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 12 години не са установени (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение. За предпочитане е Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan да се приема с храна.

Филмираната таблетка може да се разтвори в около 100 ml вода, портокалов или гроздов сок, след което веднага да се изпие.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика при индивиди с неизвестен или положителен HIV-1 статус.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с HIV-1 мутации

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се избягва при пациенти с HIV-1 с K65R мутация и с предшестващо антиретровирусно лечение, (вж. точка 5.1).

Обща стратегия за превенция на HIV-1 инфекция

Невинаги емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е ефективен при превенцията на заразяване с HIV-1. Времето до началото на протекцията след започване на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил е неизвестно.

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се използва за предекспозиционна профилактика само като част от общата стратегията за превенция на HIV-1 инфекция, включваща използване на други мерки за превенция на HIV-1 (напр. последователна и правилна употреба на презерватив, информация за HIV-1 статуса, редовно изследване за други инфекции, предавани по полов път).

Риск от резистентност при неоткрита HIV-1 инфекция

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се използва за намаляване на риска от заразяване с HIV-1 само при индивиди, за които е потвърдено, че са HIV-отрицателни (вж. точка 4.3). Когато емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се използва за предекспозиционна профилактика, трябва да се препотвърждава на чести интервали, че индивидите са HIV-отрицателни (напр. най-малко на всеки 3 месеца), като се използва комбиниран антиген/антитяло тест.

Приложен самостоятелно емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не представлява цялостна схема на лечение на HIV-1 и при индивиди с неоткрита HIV-1 инфекция, които приемат само емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, са възникнали мутации на резистентността в HIV-1.

При наличие на клинични симптоми, съответстващи на остра вирусна инфекция и съмнение за скорошни (< 1 месец) експозиции на HIV-1, употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се отложи за най-малко един месец и HIV-1 статусът да се препотвърди преди започване на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика.

Значение на придържането към лечението

Ефективността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за намаляване на риска от заразяване с HIV-1 силно корелира с придържането към лечението, както е доказано чрез измеримите нива на лекарството в кръвта (вж. точка 5.1). Неинфектираните с HIV-1 индивиди трябва да бъдат съветвани точно да се придържат към препоръчителната дневна схема на прилагане на Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Пациенти с инфекция с вируса на хепатит В или С

Инфектираните с HIV-1 пациенти с хронична инфекция с хепатит В или С, лекувани с антиретровирусна терапия, са с повишен риск за развитие на тежки и потенциално с летален изход нежелани чернодробни реакции. Лекарите трябва да имат предвид съвременните насоки за лечение на HIV за овладяването на HIV инфекция при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В (HBV) или вируса на хепатит С (HCV).

Безопасността и ефикасността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика при пациенти с HBV или HCV инфекция не са установени.

В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, вижте също съответните кратки характеристики на продукта за тези лекарствени продукти. Вижте също *Употреба с ледипасвир и софосбувир или софосбувир и велтасвир* по-долу.

Тенофовир дизопроксил е показан за лечението на HBV, а емтрицитабин е показал активност срещу HBV във фармакодинамични проучвания, но безопасността и ефикасността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не са точно установени при пациенти с хронична инфекция с HBV.

Прекратяването на терапията с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти, инфектирани с HBV, може да е свързано с тежко обостряне на хепатита. При пациенти, инфектирани с HBV, при които се прекрати лечението с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, трябва да се следят внимателно клиничните и лабораторни показатели в продължение на поне няколко месеца след спиране на лечението. Ако е подходящо, терапията на хепатит В може да се поднови. При пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза прекратяването на лечението не се препоръчва, тъй като обострянето на хепатита след прекратяване на лечението може да доведе до чернодробна декомпенсация.

Чернодробно заболяване

Безопасността и ефикасността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти с подлежащи тежки чернодробни нарушения не са установени. Фармакокинетиката на тенофовир е проучена при пациенти с чернодробно увреждане и не се налага адаптиране на дозата. Фармакокинетиката на емтрицитабин не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане. Базирайки се на минималното метаболизиране на емтрицитабин в черния дроб и елиминирането му чрез бъбреците, е малко вероятно да се наложи адаптиране на дозата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително активен хроничен хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) и трябва

да се проследяват в съответствие със стандартната практика. Ако при такива пациенти се наблюдава влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се обмисли прекъсване или прекратяване на лечението.

Ефекти върху бъбреците и костите при възрастни

Ефекти върху бъбреците

Емтрицитабин и тенофовир се екскретират предимно през бъбреците чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. Има съобщения за бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, повишени стойности на креатинина, хипофосфатемия и проксимална тубулопатия (включително синдром на Fanconi) при приложение на тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.8).

Проследяване на бъбречната функция

Преди започване на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за лечението на HIV-1 инфекция или за употреба в предекспозиционна профилактика, се препоръчва изчисляване на креатининовия клирънс при всички индивиди.

При индивиди без рискови фактори за бъбречно заболяване се препоръчва проследяване на бъбречната функция (креатининов клирънс и стойностите на фосфати в серума) след две до четири седмици употреба, след три месеца употреба, а след това на всеки три до шест месеца.

При индивиди с рискови фактори за бъбречно заболяване се препоръчва по-често проследяване на бъбречната функция.

Вижте също Едновременно приложение на други лекарствени продукти по-долу.

Поведение в зависимост от бъбречната функция при инфектирани с HIV-1 пациенти

Ако стойностите на фосфатите в серума са $< 1,5 \text{ mg/dl}$ ($0,48 \text{ mmol/l}$) или креатининовият клирънс е намален до $< 50 \text{ ml/min}$ при пациенти, получаващи емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на глюкозата в кръвта, калий в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). При пациенти с намален креатининов клирънс до $< 50 \text{ ml/min}$ или намалени стойности на фосфати в серума до $< 1,0 \text{ mg/dl}$ ($0,32 \text{ mmol/l}$) трябва да се обмисли евентуално прекъсване на лечението с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Прекъсване на лечението с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Безопасността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил по отношение на бъбреците е проучвана в много ограничена степен само при инфектирани с HIV-1 пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс $< 80 \text{ ml/min}$). При инфектирани с HIV-1 пациенти с креатининов клирънс между $30\text{--}49 \text{ ml/min}$ се препоръчва адаптиране на дозовия интервал (вж. точка 4.2). Ограничени данни от клинични проучвания предполагат, че удълженият дозов интервал не е оптимален и може да доведе до повишаване на токсичността и до евентуално неадекватен отговор. Освен това, при едно ограничено клинично проучване подгрупата пациенти с креатининов клирънс между 50 и 60 ml/min , които са получавали тенофовир дизопроксил в комбинация с емтрицитабин на всеки 24 часа, са имали 2 до 4 пъти по-висока експозиция на тенофовир и влошаване на бъбречната функция (вж. точка 5.2). Затова е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск, когато емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се използва при пациенти с креатининов клирънс $< 60 \text{ ml/min}$ и бъбречната функция трябва да се следи внимателно. Освен това, трябва да се следи внимателно клиничният отговор от лечението при пациенти, получаващи емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с удължен дозов интервал. Не се препоръчва употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) и при пациенти, при които се налага хемодиализа, тъй като

не е възможно да се постигне подходящо понижаване на дозата с комбинираните таблетки (вж. точки 4.2 и 5.2).

Поведение в зависимост от бъбречната функция при ПрЕП

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучван при неинфектирани с HIV-1 участници с креатининов клирънс < 60 ml/min и затова не се препоръчва за употреба в тази популация. Ако серумните фосфати са < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) или креатининовият клирънс е намален до < 60 ml/min, при всеки индивид, получаващ емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включвайки изследвания на кръвната захар, калий в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). При индивиди с намален креатининов клирънс до < 60 ml/min или намалени нива на серумните фосфати до < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) трябва да се обмисли прекъсване на употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Прекъсване на употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Ефекти върху костите

Костните аномалии, като остеомаляция, която може да се прояви като персистираща или влошаваща се болка в костите, и която нечесто предразполага към фрактури, може да са свързани с индуцирана от тенофовир дизопроксил проксимална бъбречна тубулопатия (вж. точка 4.8).

Ако се подозират или бъдат установени костни аномалии, трябва да се предприемат подходящи консултации.

Лечение на инфекция с HIV-1

Наблюдавано е намаляване на костната минерална плътност (КМП) при тенофовир дизопроксил в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания с продължителност до 144 седмици при инфектирани с HIV или HBV пациенти. Това намаляване на КМП като цяло се подобрява след прекратяване на лечението.

В други проучвания (проспективни и срезови), най-изразените намаления на КМП са наблюдавани при пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил като част от схема, съдържаща усилен протеазен инхибитор. Като цяло, с оглед на костните аномалии, свързани с тенофовир дизопроксил, и ограниченията на дългосрочните данни за ефекта на тенофовир дизопроксил върху костното здраве и риска от фрактури, алтернативна схема на лечение трябва да се обмисли при пациенти с остеопороза или с анамнеза за костни фрактури.

Предекспозиционна профилактика

В клинични проучвания на неинфектирани с HIV-1 участници е наблюдавано леко намаляване на КМП. В едно проучване при 498 мъже средната промяна в КМП от изходно ниво до седмица 24 варира от -0,4% до -1,0%, като обхваща бедрената кост, гръбнака, шийката на бедрената кост и трохантера при мъже, които са получавали ежедневна профилактика с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (n=247) спрямо плацебо (n = 251).

Ефекти върху бъбреците и костите при педиатричната популация

Има съмнения, свързани с дългосрочните ефекти върху бъбреците и костите на тенофовир дизопроксил по време на лечението на инфекция с HIV-1 в педиатричната популация и дългосрочните ефектите на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил върху бъбреците и костите, когато се използва за предекспозиционна профилактика при неинфектирани юноши (вж. точка 5.1). Още повече, че обратимостта на бъбречната токсичност след прекратяване на тенофовир дизопроксил за лечение на HIV-1 или след прекратяване на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика не може да бъде напълно установена.

Препоръча се мултидисциплинарен подход, за да се прецени съотношението полза/риск от употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за лечение на инфекция с HIV-1 или за предекспозиционна профилактика, да се вземе решение за подходящо проследяване по време на лечението (включително решение за прекратяване на лечението) и да се обмисли необходимостта от допълнително лечение за всеки отделен случай .

При използването на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика трябва да се прави повторна оценка на индивидите при всяка визита, за да се провери дали те все още остават с висок риск от инфекция с HIV-1. Рискът от инфекция с HIV-1 трябва да се балансира спрямо възможността за ефекти върху бъбреците и костите при дългосрочна употреба на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху бъбреците

Има съобщения за бъбречни нежелани реакции, отговарящи на проксимална бъбречна тубулопатия, при инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст 2 до < 12 години в клиничното проучване GS-US-104-0352 (вж. точки 4.8 и 5.1).

Проследяване на бъбречната функция

Бъбречната функция (креатенинов клирънс и серумни фосфати) трябва да се оцени преди започване на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за лечение на HIV-1 или за предекспозиционна профилактика и да се проследява по време на употребата, както възрастни (вж. по-горе).

Поведение в зависимост от бъбречната функция

Ако е потвърдено, че серумният фосфат е < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) при педиатрични пациенти, получаващи Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, бъбречната функция трябва да се оцени отново в рамките на една седмица, включително изследвания на кръвната захар, калий в кръвта и концентрацията на глюкозата в урината (вж. точка 4.8, проксимална тубулопатия). Ако се подозират или са установени бъбречни аномалии, тогава трябва да се направи консултация с нефролог, за да се обсъди евентуално прекъсване на употребата на Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Прекъсване на употребата на Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил трябва да се обсъди и в случай на прогресивно влошаване на бъбречната функция, когато не е установена друга причина.

Едновременно приложение и риск от бъбречна токсичност

Приложими са същите препоръки, както при възрастните (вж. „Едновременно приложение на други лекарствени продукти” по-долу).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при индивиди на възраст под 18 години с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се започва при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане и трябва да се прекрати при педиатрични пациенти, които са развили бъбречно увреждане по време на терапия с Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Ефекти върху костите

Употребата на тенофовир дизопроксил може да причини редукция на КМП. Ефектите на свързаните с тенофовир дизопроксил промени на КМП върху костното здраве в дългосрочен план и риска от бъдещи фрактури са неясни (вж. точка 5.1),

Ако се подозират или се открият костни аномалии по време на употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при всеки педиатричен пациент, трябва да се направи консултация с ендокринолог и/или нефролог.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен може да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото няма категорични доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеоз(т)идните аналози може да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е най-добре изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщават, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеоз(т)идни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или остатъчни опортюнистични патогени и да причини тежки клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено подобни реакции се наблюдават през първите седмици или месеци от започване на КАРТ. Подходящи примери включват цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или фокални микобактериални инфекции, пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*. Всички възпалителни симптоми трябва да се оценят и да се приложи лечение ако е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е много променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението.

Опортюнистични инфекции

При инфектирани с HIV-1 пациенти, получаващи емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или друга антиретровирусна терапия, може да продължат да се развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV и затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на пациенти със заболявания, свързани с HIV.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Едновременно приложение на други лекарствени продукти

Трябва да се избягва приложението на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след употреба на нефротоксични лекарствени продукти (вж. точка 4.5). Ако едновременната употреба с нефротоксични средства е неизбежна, бъбречната функция трябва да бъде следена седмично.

Има съобщения за случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на лечение с висока доза или с няколко нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) при инфектирани с HIV-1 пациенти, лекувани с тенофовир дизопроксил и с рискови фактори за бъбречна дисфункция. Ако емтрицитабин/тенофовир дизопроксил се прилага едновременно с НСПВЛ, бъбречната функция съответно трябва да бъде следена.

Има съобщения за по-висок риск от бъбречно увреждане при инфектирани с HIV-1 пациенти, получаващи тенофовир дизопроксил в комбинация с протеазен инхибитор, усилен с ритонавир или кобицистат. При тези пациенти се изисква непрекъснато следене на бъбречната функция (вж. точка 4.5). При инфектирани с HIV-1 пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците трябва да се направи внимателна преценка на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с усилен протеазен инхибитор.

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага съпътстващо с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или други цитидинови аналози като ламивудин (вж. точка 4.5). Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Употреба с ледипасвир и софосбувир или софосбувир и велпатасвир или софосбувир, велпатасвир и воксилапревир

Доказано е, че едновременното приложение на тенофовир дизопроксил с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир повишава концентрация на тенофовир в плазмата, особено когато се използва включен в схема за лечение на HIV, която съдържа тенофовир дизопроксил и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат).

Безопасността на тенофовир дизопроксил при едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер не е установена. Потенциалният риск и ползата, свързани с едновременното приложение, трябва да бъдат преценени, особено при пациенти с повишен риск от бъбречна дисфункция. Пациентите, които приемат ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир едновременно с тенофовир дизопроксил и усилен HIV протеазен инхибитор, трябва да бъдат наблюдавани за нежелани реакции, свързани с тенофовир дизопроксил.

Едновременно приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин

Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Тройна нуклеозидна терапия

Има съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех и поява на резистентност в ранен стадий при инфектирани с HIV-1 пациенти, когато тенофовир дизопроксил е бил комбиниран с ламивудин и абакавир, както и с ламивудин и диданозин, при схема на приложение веднъж дневно. Съществува голямо структурно сходство между ламивудин и емтрицитабин и сходства във фармакокинетиката и фармакодинамиката на тези две вещества. По тази причина същите

проблеми може да се наблюдават при приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с трети нуклеозиден аналог.

Старческа възраст

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучван при индивиди на възраст над 65 години. Индивидите на възраст над 65 години е по-вероятно да имат намалена бъбречна функция, затова е необходимо повишено внимание при приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при по-възрастни хора.

Помощни вещества

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Mylan съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълна лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Тъй като таблетките са комбинация с фиксирани дози емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и съдържат емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, всички взаимодействия, които са идентифицирани поотделно при тези вещества, може да се появят и при комбинацията с фиксирани дози. Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Фармакокинетичните параметри на емтрицитабин и тенофовир в стационарно състояние остават непроменени при едновременно приложение на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в сравнение с отделното прилагане на всеки лекарствен продукт.

In vitro и клинични проучвания на фармакокинетичните взаимодействия са показали, че възможността за осъществени чрез CYP450 взаимодействия, включващи емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, с други лекарствени продукти е малка.

Не се препоръчва съпътстващо приложение

Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил, тенофовир алафенамид или други цитидинови аналози като ламивудин (вж. точка 4.4). Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилага едновременно с адефовир дипивоксил.

Диданозин: Не се препоръчва едновременното приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4 и таблица 2).

Лекарствени продукти с бъбречно елиминирание: Тъй като емтрицитабин и тенофовир се елиминират основно от бъбреците, едновременното приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с лекарствени продукти, които намаляват бъбречната функция или се конкурират за активната тубулна секреция (напр. цидофовир), може да повиши концентрациите в серума на емтрицитабин, тенофовир и/или на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Трябва да се избягва приложението на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил едновременно или скоро след прием на нефротоксичен лекарствен продукт. Някои примери включват, но не се ограничават до аминогликозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловир, пентамидин, ванкомицин, цидофовир или интерлевкин-2 (вж. точка 4.4).

Други взаимодействия

Взаимодействия между емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или отделните му съставка(и) и други лекарствени продукти са представени в таблица 2 по-долу (повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“, липсата на промяна с „↔“, два пъти дневно с „ВПД.“ и един път дневно с „ВД.“). Ако е наличен, 90% доверителният интервал е посочен в скоби.

Таблица 2: Взаимодействия между емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или отделните му съставка(и) и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антиретровирусни		
Протеазни инхибитори		
Атазанавир/Ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg ВД/100 mg веднъж дневно/245 mg ВД)	Атазанавир: AUC: ↓ 25% (↓ 42 до ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 до ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 до ↑ 10) Тенофовир: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Атазанавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Дарунавир/Ритонавир/Тенофовир дизопроксил (300 mg ВД/100 mg ВД/245 mg ВД)	Дарунавир: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Дарунавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	
Лопинавир/Ритонавир/Тенофовир дизопроксил (400 mg ДПД/100 mg ДПД/245 mg ДПД)	Лопинавир/Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 32% (↑ 25 до ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 до ↑ 66)	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, свързани с тенофовир, включително бъбречни нарушения. Бъбречната функция трябва да се следи внимателно (вж. точка 4.4).
Лопинавир/Ритонавир/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
НИОТ		
Диданозин/Тенофовир дизопроксил	Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин води до 40-60% повишаване на системната експозиция на диданозин.	Не се препоръчва едновременното приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и диданозин (вж. точка 4.4).
Диданозин/Емтрицитабин	Взаимодействието не е проучвано.	Повишената системна експозиция на диданозин може да доведе до увеличаване на свързаните с диданозин нежелани реакции. Има редки съобщения за панкреатит и лактатна ацидоза, понякога с летален изход. Едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и диданозин в доза от 400 mg дневно е свързано със значимо намаляване на броя на CD4 клетките, дължащо се вероятно на втреклетъчно взаимодействие, което увеличава количеството на фосфорилирания (т.е. активния) диданозин. Намалената доза от 250 mg диданозин, приложена едновременно с терапията с тенофовир дизопроксил, е свързана със съобщения за висока честота на вирусологичен неуспех в рамките на няколко проучвани комбинации за лечението на инфекция с HIV 1.
Ламивудин/Тенофовир дизопроксил	Ламивудин: AUC: ↓ 3% (↓ 8% до ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 до ↓ 12) C _{min} : NC Тенофовир: AUC: ↓ 4% (↓ 15 до ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 до ↑ 108) C _{min} : NC	Ламивудин и емтрицитабин/тенофовир дизопроксилне трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.4).
Ефавиренц/Тенофовир дизопроксил	Ефавиренц: AUC: ↓ 4% (↓ 7 до ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 до ↑ 2) C _{min} : NC Тенофовир: AUC: ↓ 1% (↓ 8 до ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 до ↑ 22) C _{min} : NC	Не се налага адаптиране на дозата на ефавиренц.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
АНТИИНФЕКЦИОЗНИ		
Антивирусни средства срещу вируса на хепатит В (HBV)		
Адефовир дипивоксил/ Тенофовир дизопроксил	Адефовир дипивоксил: AUC: ↓ 11% (↓ 14 до ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 до ↓ 0) C_{min}: NC Тенофовир: AUC: ↓ 2% (↓ 5 до ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 до ↑ 6) C_{min}: NC	Адефовир дипивоксил и емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.4).
Антивирусни средства срещу вируса на хепатит С (HCV)		
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg ВД/100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД) ¹	Ледипасвир: AUC: ↑ 96% (↑ 74 до ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 до ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 до ↑ 150) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 до ↑ 49) Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 до ↑ 84) Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 до ↑ 64) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 до ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 до ↑ 57)	Повишените концентрации на тенофовир в плазмата в резултат на едновременното приложение с тенофовир дизопроксил, ледипасвир/софосбувир и атазанавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg ВД /100 mg ВД) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg ВД) ¹	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↓ 27% (↓ 35 до ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 до ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 до ↑ 63) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 50% (↑ 42 до ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 до ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 до ↑ 70)	Повишените концентрации на тенофовир в плазматав резултат на едновременното приложение с тенофовир дизопроксил, ледипасвир/софосбувир и дарунавир/ритонавир може да повиши нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил, при приложението му едновременно с ледипасвир/софосбувир и фармакокинетичен енансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други налични алтернативи (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Ледипасвир: AUC: ↓ 34% (↓ 41 до ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 до ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 до ↑ 24) Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 98% (↑ 77 до ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 до ↑ 197)	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg ВД) + Емтрицитабин/Рилпивирин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg ВД)	Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивирин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 31 до ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 до ↑ 110)	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Ледипасвир/Софосбувир (90 mg/400 mg веднъж дневно) + Долутегравир (50 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ледипасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Долутегравир AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 65% (↑ 59 до ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 до ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 до ↑ 126)	Не се налага адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Атазанавир/Ритонавир (300 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 до ↑ 49) Велпатасвир: AUC: ↑ 142% (↑ 123 до ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 до ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 до ↑ 350) Атазанавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 до ↑ 61) Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 до ↑ 44) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 до ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 до ↑ 48)	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и атазанавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при приложението му със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Дарунавир/Ритонавир (800 mg веднъж дневно/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↓ 28% (↓ 34 до ↓ 20) C _{max} : ↓ 38% (↓ 46 до ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 35 до ↓ 11) C _{min} : ↔ Дарунавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% (↑ 33 до ↑ 44) C _{max} : ↑ 55% (↑ 45 до ↑ 66) C _{min} : ↑ 52% (↑ 45 до ↑ 59)	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Лопинавир/Ритонавир (800 mg/200 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↓ 29% (↓ 36 до ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 до ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 до ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 до ↑ 85) Лопинавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ритонавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 до ↑ 57) C_{min}: ↔	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир и лопинавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Ралтегравир (400 mg два пъти дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ралтегравир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 до ↑ 48) Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 до ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 до ↑ 79)	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 до ↑ 67) GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↓ 53% (↓ 61 до ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 до ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 до ↓ 48) Ефавиренц: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 81% (↑ 68 до ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 до ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 до ↑ 143)	Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир и ефавиренц се очаква да понижи плазмените концентрации на велпатасвир. Едновременното приложение на софосбувир/велпатасвир с режими, съдържащи ефавиренц, не се препоръчва.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир (400 mg/100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Рилпивириин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/25 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Рилпивириин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 40% (↑ 34 до ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 до ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 до ↑ 92)	Не се препоръчва адаптиране на дозата. Повишената експозиция на тенофовир може да потенцира нежелани реакции, които са свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Бъбречната функция трябва да се наблюдава стриктно (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир/Велпатасвир/Воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg веднъж дневно) ³ + Дарунавир (800 mg веднъж дневно) + Ритонавир (100 mg веднъж дневно) + Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (200 mg/245 mg веднъж дневно)	Софосбувир: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: н/п GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: н/п Велпатасвир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Воксилапревир: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Дарунавир: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ритонавир: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Тенофовир: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Повишените плазмени концентрации на тенофовир в резултат на едновременното приложение на тенофовир дизопроксил, софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и дарунавир/ритонавир може да повишат нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, включително бъбречни увреждания. Безопасността на тенофовир дизопроксил при прилагане със софосбувир/велпатасвир/воксилапревир и фармакокинетичен енхансер (например ритонавир или кобицистат) не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция (вижте точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
Софосбувир (400 mg ВД) + Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил (600 mg/200 mg/245 mg ВД)	Софосбувир: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 до ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 до ↑ 16) Ефавиренц: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабин: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовир: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 до ↑ 45) C _{min} : ↔	Не се препоръчва адаптиране на дозата.
Рибавирин/Тенофовир дизопроксил	Рибавирин: AUC: ↑ 26% (↑ 20 до ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 до ↑ 1) C _{min} : NC	Не се налага адаптиране на дозата на рибавирин.
Антивирусни средства срещу херпесни вируси		
Фамцикловир/Емтрицитабин	Фамцикловир: AUC: ↓ 9% (↓ 16 до ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 до ↑ 11) C _{min} : NC Емтрицитабин: AUC: ↓ 7% (↓ 13 до ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 до ↑ 1) C _{min} : NC	Не се налага адаптиране на дозата на фамцикловир.
Антимикобактериални средства		
Рифампицин/Тенофовир дизопроксил	Тенофовир: AUC: ↓ 12% (↓ 16 до ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 до ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 до ↓ 9)	Не се налага адаптиране на дозата.
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/Етинилестрадиол / Тенофовир дизопроксил	Норгестимат: AUC: ↓ 4% (↓ 32 до ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 до ↑ 24) C _{min} : NC Етинил естрадиол: AUC: ↓ 4% (↓ 9 до ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 до ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 до ↑ 6)	Не се налага адаптиране на дозата на норгестимат/ етинилестрадиол.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху стойностите на лекарствата Средна промяна в проценти на AUC, C _{max} , C _{min} в проценти, с 90% доверителен интервал, ако е наличен (механизъм)	Препоръки относно едновременното приложение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (емтрицитабин 200 mg, тенофовир дизопроксил 245 mg)
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Такролимус/Тенофовир дизопроксил/ Емтрицитабин	Такролимус: AUC: ↑ 4% (↓ 3 до ↑ 11) C_{max}: ↑ 3% (↓ 3 до ↑ 9) C_{min}: NC Емтрицитабин: AUC: ↓ 5% (↓ 9 до ↓ 1) C_{max}: ↓ 11% (↓ 17 до ↓ 5) C_{min}: NC Тенофовир: AUC: ↑ 6% (↓ 1 до ↑ 13) C_{max}: ↑ 13% (↑ 1 до ↑ 27) C_{min}: NC	Не се налага адаптиране на дозата на такролимус.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон/Тенофовир дизопроксил	Метадон: AUC: ↑ 5% (↓ 2 до ↑ 13) C_{max}: ↑ 5% (↓ 3 до ↑ 14) C_{min}: NC	Не се налага адаптиране на дозата на метадон.

NC = не е изчислено

N/A = неприложимо

¹ Данни получени от едновременно приложение с ледипасвир/софосбувир. Разделеното приложение (през 12 часа едно от друго) предоставя сходни резултати.

² Преобладаващият циркулиращ метаболит на софосбувир.

³ Проведено е проучване с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на експозициите на воксилапревир, които са очаквани при пациенти, инфектирани с HCV.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни за бременни жени (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) не показват малформации или фетална/неонатална токсичност, свързана с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Затова употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да се обмисли по време на бременност, ако е необходимо.

Кърмене

Установено е, че емтрицитабин и тенофовир се екскретират в кърмата. Има недостатъчна информация за ефектите на емтрицитабин и тенофовир при новородени/кърмачета. Затова емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не трябва да се използва в периода на кърмене.

За да се избегне предаване на HIV на кърмачето, се препоръчва жени, инфектирани с HIV, да не кърмят.

Фертилитет

Липсват данни от проучвания при хора за ефекта на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Във всеки случай индивидите трябва да бъдат предупредени, че има съобщения за замаяност по време на лечение както с емтрицитабин, така и с тенофовир дизопроксил.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Инфекция с HIV-1: Най-често съобщаваните нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с емтрицитабин и/или тенофовир дизопроксил, са били гадене (12%) и диария (7%) при едно отворено, рандомизирано клинично проучване при възрастни (GS-01-934, вж. точка 5.1). Профилът на безопасност на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при това проучване съответства на този при предишния опит с тези средства, когато всяко едно от тях е прилагано с други антиретровирусни средства.

Предекспозиционна профилактика: Не са установени други нежелани реакции на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при две рандомизирани плацебо-контролирани проучвания (iPrEx, Partners PrEP), в които 2 830 неинфектирани с HIV-1 възрастни са получавали емтрицитабин/тенофовир дизопроксил веднъж дневно за предекспозиционна профилактика. Пациентите са били проследявани съответно в продължение на средно 71 седмици и 87 седмици. Най-честата нежелана реакция, за която се съобщава в групата на лечение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил в проучване iPrEx, е главоболие (1%).

Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид

По-долу в таблица 3 са представени нежеланите реакции, за които се приема, че е поне възможно да са свързани с лечението със съставките на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, при клинични проучвания и при постмаркетинговия опит при инфектирани с HIV-1 пациенти, подредени по системно-органи класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите им се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) или редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Таблица 3: Таблично представяне на нежеланите реакции, свързани с отделните съставки на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, базирано на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Честота	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>		
Чести:	неутропения	
Нечести:	анемия ²	
<i>Нарушения на имунната система:</i>		
Чести:	алергична реакция	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>		
Много чести:		хипофосфатемия ¹
Чести:	хипергликемия, хипертриглицеридемия	
Нечести:		хипокалиемия ¹
Редки:		лактатна ацидоза ²
<i>Психични нарушения:</i>		
Чести:	безсъние, патологични сънища	

Честота	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Нарушения на нервната система:</i>		
Много чести:	главоболие	замаяност
Чести:	замаяност	главоболие
<i>Стомашино-чревни нарушения:</i>		
Много чести:	диария, гадене	диария, повръщане, гадене
Чести:	повишени стойности на амилазата, вкл. повишени стойности на панкреатичната амилаза, повишена стойност на липаза в серума, повръщане, абдоминална болка, диспепсия	абдоминална болка, раздуване на корема, флатуленция
Нечести:		панкреатит ²
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>		
Чести:	повишенаспартат аминотрансфераза (AST) в серума и/или повишена аланин аминотрансфераза (ALT) в серума, хипербилирубинемия	повишени стойности на трансаминазите
Редки:		чернодробна стеатоза ² , хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>		
Много чести:		обрив
Чести:	везикулобулозен обрив, пустулозен обрив, макулопапулозен обрив, обрив, сърбеж, уртикария, промяна на цвета на кожата (повишена пигментация) ²	
Нечести:	ангиоедем ³	
Редки:		ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>		
Много чести:	повишена стойност на креатин-киназата	
Чести		намалена костна минерална плътност
Нечести:		рабдомиолиза ¹ , мускулна слабост ¹
Редки:		остеомалация (проявяваща се с болки в костите и нечесто допринасяща за фрактури) ^{1,3} , миопатия ¹
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>		
Нечести:		повишено стойност на креатинина, протеинурия, проксимална бъбречна туболопатия, вкл. синдром на Fanconi
Редки:		бъбречна недостатъчност (остра и хронична), остра тубулна некроза, нефрит (вкл. остър интерстициален нефрит) ³ , нефрогенен безвкусен диабет

Честота	Емтрицитабин	Тенофовир дизопроксил
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>		
Много чести:		астения
Чести:	болка, астения	

¹ Тази нежелана реакция може да се прояви като следствие от проксимална бъбречна тубулопатия. Приема се, че не е причинно свързана с тенофовир дизопроксил при липса на това състояние.

² При приложение на емтрицитабин при педиатрични пациенти анемията е била честа, а промяната на цвета на кожата (повишена пигментация) - много честа.

³ Тази нежелана реакция е открита в периода на постмаркетингово наблюдение, но не е наблюдавана в рандомизирани контролирани клинични проучвания при възрастни или в клинични проучвания при деца с HIV на емтрицитабин или в рандомизирани контролирани клинични проучвания или при програмата за разширен достъп до тенофовир дизопроксил. Категорията по честота е оценена от статистическо изчисление, базирано на общия брой пациенти, получаващи емтрицитабин в рандомизирани контролирани клинични проучвания (n = 1 563) или тенофовир дизопроксил в рандомизирани контролирани клинични проучвания и програмата за разширен достъп (n = 7 319).

Описание на избрани нежелани реакции

Бъбречно увреждане

Препоръчва се следене на бъбречната функция, тъй като емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил може да причини бъбречно увреждане (вж. точка 4.4). Проксималната бъбречна тубулопатия, обикновено изчезва или се подобрява след прекратяване на терапията с тенофовир дизопроксил. Въпреки това, при някои инфектирани с HIV-1 пациенти намаляването на креатининовия клирънс не изчезва напълно, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил. Пациентите с риск от бъбречно увреждане (като пациенти с рискови фактори по отношение на бъбреците на изходно ниво, напреднало HIV заболяване или пациенти, получаващи едновременно нефротоксични лекарства) са с повишен риск да не получат пълно възстановяване на бъбречната функция, въпреки прекратяването на терапията с тенофовир дизопроксил (вж. точка 4.4).

Лактатна ацидоза

Получени са съобщения за случаи на лактатна ацидоза при тенофовир дизопроксил самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. При пациентите с предразполагащи фактори, като пациентите с декомпенсирано чернодробно заболяване, или при пациенти със съпътстващо прилагани лекарства, за които е известно, че индуцират лактатна ацидоза, има повишен риск за получаване на тежка лактатна ацидоза, включително с летален изход, по време на лечение с тенофовир дизопроксил.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Синдром на имунна реактивация

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност при започване на КАРТ може да се развие възпалителна реакция от асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, времето до настъпването им, което се съобщава е много променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Оценката на нежеланите реакции, свързани с емтрицитабин, се основава на опита от три педиатрични проучвания (n = 169), където инфектирани с HIV педиатрични пациенти без

предварителна терапия (n = 123) и с предшестващо лечение (n = 46), на възраст от 4 месеца до 18 години, са били лекувани с емтрицитабин в комбинация с други антиретровирусни средства. В допълнение към нежеланите реакции, съобщени при възрастни, в клиничните проучвания при педиатрични пациенти по-често са възниквали анемия (9,5%) и промяна на цвета на кожата (31,8%), отколкото при възрастните (вж. точка 4.8, *Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид*).

Оценката на нежеланите реакции, свързани с тенофовир дизопроксил, се основава на две рандомизирани изпитвания (проучвания GS-US-104-0321 и GS-US-104-0352) при 184 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти (на възраст 2 до < 18 години), които са получили лечение с тенофовир дизопроксил (n = 93) или плацебо/активен компаратор (n = 91) в комбинация с други антиретровирусни средства в продължение на 48 седмици (вж. точка 5.1). Нежеланите реакции, наблюдавани при педиатрични пациенти, получили лечение с тенофовир дизопроксил, са съответствали на тези, наблюдавани в клиничните проучвания на тенофовир дизопроксил при възрастни (вж. точка 4.8 *Обобщение на нежеланите реакции в табличен вид* и 5.1).

Има съобщения за редукция на КМП при педиатрични пациенти. При инфектирани с HIV-1 юноши (на възраст 12 до < 18 години), КМП z-скорове, наблюдавани при участници, получавали тенофовир дизопроксил, са били по-ниски от тези, наблюдавани при участници, получавали плацебо. При инфектирани с HIV-1 деца (на възраст 2 до 15 години), КМП z-скорове, наблюдавани при участници, преминали на лечение с тенофовир дизопроксил, са били по-ниски от тези, наблюдавани при участници, останали на тяхната схема на лечение, съдържаща ставудин или зидовудин (вж. точки 4.4 и 5.1).

В проучване GS-US-104-0352, 89 инфектирани с HIV-1 педиатрични пациенти на възраст с медиана 7 години (диапазон 2 до 15 години) са били с експозиция на тенофовир дизопроксил средно за 331 седмици. Осем от 89-те пациенти (9,0%) са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил. Седмина пациенти са имали измерени стойности на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) между 70 и 90 ml/min/1,73 m². От тях 3-ма пациенти са имали клинично значимо понижение на измерената скорост на гломерулна филтрация (GFR) по време на терапията, което се е подобрило след спиране на лечението с тенофовир дизопроксил.

Други специални популации

Индивиди с бъбречно увреждане: Тъй като тенофовир дизопроксил може да причини нефротоксичност, се препоръчва внимателно следене на бъбречната функция при всички възрастни с бъбречно увреждане, получаващи емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2). Не се препоръчва употребата на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при индивиди на възраст под 18 години с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пациенти, коинфектирани с HIV/HBV или HCV: Профилът на нежеланите реакции на емтрицитабин и тенофовир дизопроксил при ограничен брой инфектирани с HIV пациенти в проучване GS-01-934, които са били коинфектирани с HBV (n = 13) или HCV (n = 26), е бил сходен с този, наблюдаван при пациенти, инфектирани с HIV без коинфекция. Въпреки това, както би трябвало да се очаква в тази група пациенти, по-често са се повишавали стойностите на AST и ALT в сравнение с общата група пациенти, инфектирани с HIV.

Обостряне на хепатита след прекратяване на лечението: При инфектирани с HBV пациенти има клинични и лабораторни данни за хепатит след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В случаи на предозиране състоянието на индивида трябва да се следи за признаци на интоксикация (вж. точка 4.8), и ако се налага да се проведе стандартно поддържащо лечение.

До 30% от дозата на емтрицитабин и около 10% от дозата на тенофовир може да се отстранят чрез хемодиализа. Не е известно, дали емтрицитабин или тенофовир може да се отстранят чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусен продукт за системна употреба; антивирусни продукти за лечение на инфекции с HIV, комбинации. АТС код: J05AR03

Механизъм на действие

Емтрицитабин представлява нуклеозиден аналог на цитидина. Тенофовир дизопроксил се конвертира *in vivo* до тенофовир – нуклеозиден монофосфатен (нуклеотиден) аналог на аденозин монофосфат. Двете вещества емтрицитабин и тенофовир имат специфично действие върху човешкия имунодефицитен вирус (HIV-1 и HIV-2) и вируса на хепатит В.

Емтрицитабин и тенофовир се фосфорилират от клетъчните ензими съответно до емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат. *In vitro* изследвания показват, че и емтрицитабин и тенофовир може да бъдат напълно фосфорилирани, когато се комбинират заедно в клетките. Емтрицитабин трифосфат и тенофовир дифосфат конкурентно инхибират обратната транскриптаза на HIV-1, което води до прекъсване на ДНК-веригата.

Както емтрицитабин трифосфат, така и тенофовир дифосфат представляват слаби инхибитори на ДНК-полимеразите при бозайници и няма доказателства за токсичност върху митохондриите *in vitro* или *in vivo*.

Антивирусна активност *in vitro*

При комбиниране на емтрицитабин и тенофовир *in vitro* е наблюдавана синергична антивирусна активност. В комбинирани проучвания с протеазни инхибитори, с нуклеозидни и нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза на HIV са наблюдавани адитивни до синергични ефекти.

Резистентност

In vitro: При някои пациенти, инфектирани с HIV-1, се наблюдава *in vitro* резистентност, която се дължи на развитие на M184V/I мутация за емтрицитабин, или на K65R мутация за тенофовир. Резистентните към емтрицитабин вируси с M184V/I мутация са имали кръстосана резистентност към ламивудин, но са запазили тяхната чувствителност към диданозин, ставудин, тенофовир и зидовудин. K65R мутацията може да се селектира от абакавир или диданозин и води до намаляване на чувствителността към тези средства и към ламивудин, емтрицитабин и тенофовир. Трябва да се избягва приложението на тенофовир дизопроксил при пациенти с HIV-1, носител на K65R мутацията. Освен това, K70E заместването в обратната транскриптаза на HIV-1 е селектирано от тенофовир и води до ниски стойности на намалена чувствителност към абакавир, емтрицитабин, ламивудин и тенофовир. HIV-1, който експресира

три или повече мутации, свързани с тимидинови аналози (thymidine analogue associated mutations, TAMs), включващи или M41L или L210W мутация на обратната транскриптаза, показва по-слаба чувствителност към тенофовир дизопроксил.

In vivo лечение на HIV-1: В отворено рандомизирано клинично проучване (GS-01-934) при пациенти без предварителна антиретровирусна терапия е било извършено генотипизиране на HIV-1 изолати в плазмата от всички пациенти с потвърдена HIV РНК > 400 копия/ml през седмици 48, 96 или 144 или към момента на спиране на лекарството на ранен етап от проучването. Към седмица 144:

- Мутацията M184V/I се е развила при 2/19 (10,5%) от анализирани изолати от пациенти в групата с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил/ефавиренц и при 10/29 (34,5%) от анализирани изолати от групата с ламивудин/зидовудин/ефавиренц (р-стойност < 0,05, точен тест на Fisher, сравняващ групата на лечение с емтрицитабин+тенофовир дизопроксил с тази на лечение с ламивудин/зидовудин сред всички пациенти).
- Нито един от анализирани вируси не е имал K65R или K70E мутацията.
- Генотипна резистентност към ефавиренц, основно K103N мутацията, се е появила при вирусите от 13/19 (68%) пациенти в групата с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил/ефавиренц и при вирусите от 21/29 (72%) пациенти в сравнителната група.

In vivo – предекспозиционна профилактика: Плазмени проби от 2 клинични проучвания на неинфектирани с HIV-1 участници, iPrEx и Partners PrEP, са били анализирани за 4 HIV-1 варианта, експресиращи аминокиселинни субституции (т.е. K65R, K70E, M184V и M184I), които потенциално придават резистентност към тенофовир или емтрицитабин. В клиничното проучване iPrEx не са открити HIV-1 варианти, експресиращи K65R, K70E, M184V или M184I, по времето на сероконверсия сред участниците, които са били инфектирани с HIV-1 след включване в проучването. При 3 от 10 участници, които са имали остра инфекция с HIV при включването в проучването, M184I и M184V мутации са открити в HIV на 2 от 2 участници в групата на лечение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и 1 от 8 участници в плацебо групата.

В клиничното проучване Partners PrEP не са открити HIV-1 варианти, експресиращи K65R, K70E, M184V или M184I, по времето на сероконверсия сред участниците, които са били инфектирани с HIV-1 по време на проучването. При 2 от 14 участници, които са имали остра HIV инфекция при включването в проучването, K65R мутацията е била открита в HIV на 1 от 5 участници в групата на лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg, а M184V мутацията (свързана с резистентност към емтрицитабин) е била открита в HIV на 1 от 3 участници в групата на лечение с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил.

Клинични данни

Лечение на HIV-1 инфекция: В отворено рандомизирано клинично проучване (GS-01-934) възрастни пациенти, инфектирани с HIV-1 и без предварителна антиретровирусна терапия, са получавали или еднократен дневен прием на емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц (n = 255), или фиксираната комбинация от ламивудин и зидовудин, прилагана два пъти дневно, и ефавиренц веднъж дневно (n = 54). Пациентите в групите на лечение с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил са получавали емтрицитабин/тенофовир дизопроксил и ефавиренц от седмица 96 до седмица 144. На изходно ниво рандомизираните групи са имали сходни средни стойности на HIV-1 РНК I в плазмата (5,02 и 5,00 log₁₀ копия/ml) и сходен брой на CD4 клетките (233 и 241 клетки/mm³). Първичната крайна точка за ефикасност в това проучване е била достигане и поддържане на доказани концентрации на HIV-1 РНК < 400 копия/ml в продължение на 48 седмици. Вторичните анализи за ефикасност след 144 седмици включват делът на пациенти със стойности на HIV-1 РНК < 400 или < 50 копия/ml и промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходните стойности.

Данните за първичната крайна точка на 48-ата седмица показват, че комбинацията на емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц има по-голяма антивирусна ефикасност в

сравнение с фиксираната комбинация от ламивудин и зидовудин и ефавиренц, както е показано в таблица 4. Данните за вторичните крайни точки на седмица 144 също са показани в таблица 4.

Таблица 4: Данни за ефикасността на седмици 48 и 144 от проучване GS-01-934, при което емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц са били прилагани на пациенти с инфекция с HIV-1 без предварителна антиретровирусна терапия

	GS-01-934 48 седмици лечение		GS-01-934 144 седмици лечение	
	Емтрицитабин+ тенофовир дизопроксил + ефавиренц	Ламивудин+ зидовудин+ ефавиренц	Емтрицитабин+ тенофовир дизопроксил + ефавиренц*	Ламивудин+ зидовудин+ ефавиренц
HIV-1 РНК < 400 копия/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
р-стойност	0,002**		0,004**	
% промяна (95% ДИ)	11% (4% до 19%)		13% (4% до 22%)	
HIV-1 РНК < 50 копия/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
р-стойност	0,021**		0,082**	
% промяна (95% ДИ)	9% (2% до 17%)		8% (-1% до 17%)	
Средна промяна на броя на CD4 клетките спрямо изходните стойности (клетки/mm ³)	+190	+158	+312	+271
р-стойност	0,002 ^a		0,089 ^a	
Промяна (95% ДИ)	32 (9 до 55)		41 (4 до 79)	

* Пациенти, получаващи емтрицитабин, тенофовир дизопроксил и ефавиренц, са получавали емтрицитабин/тенофовир дизопроксил плюс ефавиренц от седмица 96 до 144.

** Р-стойността е на база на Cochran-Mantel-Haenszel теста, стратифициран за брой CD4 клетки на изходно ниво
TLOVR = Време до загуба на вирусологичен отговор (Time to Loss of Virologic Response)

^a Van Elteren тест

В рандомизирано клинично проучване (M02-418) 190 възрастни без предшестващо антиретровирусно лечение са били лекувани веднъж дневно с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил в комбинация с лопинавир/ритонавир веднъж или два пъти дневно. През седмица 48, 70% и 64% от пациентите са имали HIV-1 РНК < 50 копия/ml, съответно с еднократен и двукратен дневен прием на лопинавир/ритонавир. Средните промени в броя на CD4 клетките от изходните стойности са били съответно +185 клетки/mm³ и +196 клетки/mm³.

Ограниченият клиничен опит при пациенти, коинфектирани с HIV и HBV, предполага, че лечението с емтрицитабин или тенофовир дизопроксил в комбинираната антиретровирусна терапия за контролиране на инфекцията с HIV води до намаляване на HBV ДНК (съответно намаление 3 log₁₀ или намаление 4 до 5 log₁₀) (вж. точка 4.4).

Предекспозиционна профилактика

В проучването iPrEx (CO-US-104-0288) е направена оценка на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или плацебо при 2 499 неинфектирани с HIV мъже (или транссексуални жени), които са имали сексуален контакт с мъже и за които се е смятало, че са с висок риск за инфекция с HIV. Участниците са проследени в продължение на 4 237 човекогодини. Изходните характеристики са обобщени в таблица 5.

Таблица 5: Проучена популация от проучване CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Плацебо (n = 1 248)	Емтрицитабин/те нофовир дизопроксил (n = 1 251)
Възраст (год.), средно (СО)	27 (8,5)	27 (8,6)
Раса, N (%)		
Чернокожи/афроамериканци	97 (8)	117 (9)
Бели	208 (17)	223 (18)
Смесена/други	878 (70)	849 (68)
Азиатци	65 (5)	62 (5)
Испански/латино етнически произход, N (%)	906 (73)	900 (72)
Рискови фактори на сексуално поведение при скрининга		
Брой партньори(ки) през предишните 12 седмици, средно (СО)	18 (43)	18 (35)
URAI през предишните 12 седмици, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI с HIV+ (или с неизвестен статус) партньор(ка) през последните 6 месеца, N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Участие в платени сексуални услуги през последните 6 месеца, N (%)	510 (41)	517 (41)
Известен(на) HIV+ партньор(ка) през последните 6 месеца, N (%)	32 (3)	23 (2)
Реактивна серумна проба за сифилис, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
Инфекция с вируса на <i>Herpes simplex</i> тип 2, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Положителна проба за левкоцитна естераза в урината, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = анално сношение в ролята на приемник без предпазни средства (*unprotected receptive anal intercourse*)

Честотите на HIV сероконверсия, общо и в подгрупата на съобщаващите анално сношение в ролята на приемник без предпазни средства, са показани в таблица 6. Ефикасността корелира силно с придържането към лечението, както е оценено от нивата на лекарството, установени в плазмата или интрацелуларно в едно проучване „случай-контрола“ (таблица 7).

Таблица 6: Ефикасност в проучване CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Плацебо	Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил	P-стойност ^{a, б}
mITT анализ			
Сероконверсии/N	83/1 217	48/1 224	0,002
Относително намаляване на риска (95% ДИ) ^б	42% (18%; 60%)		
URAI в рамките на 12 седмици преди скрининга, mITT анализ			
Сероконверсии/N	72/753	34/732	0,0349
Относително намаляване на риска (95% ДИ) ^б	52% (28%; 68%)		

^a Р-стойности от log-rank теста. Р-стойностите за URAI се отнасят до нулевата хипотеза, че ефикасността се различава между стратите на подгрупата (URAI, без URAI).

^б Относително намаляване на риска, изчислено за mITT, базирано на настъпилата сероконверсия, т.е. възникнала след изходно ниво до първата визита след лечението (приблизително 1 месец след последното раздаване на проучваното лекарство).

Таблица 7: Ефикасност и придържане към лечението в проучване CO-US-104-0288 (iPrEx, анализ на съответстващи случай-контрола [*matched case control*])

Кохорта	Открито лекарство	Неоткрито лекарство	Относително намаляване на риска (2-странен 95% ДИ) ^a
HIV-положителни участници	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%; 99%)
HIV-отрицателни съответстващи участници-контроли	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Относително намаляване на риска, изчислено от настъпилата (след изходно ниво) сероконверсия от двойнослепия период на лечение и през 8-седмичния период на проследяване. Само проби от участници, рандомизирани да получават емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, са били оценени за откриваеми плазмени или интрацелуларни нива на тенофовир дизопроксил-ДП.

В клиничното проучване Partners PrEP (CO-US-104-0380) са оценени емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, тенофовир дизопроксил 245 mg или плацебо при 4 758 неинфектирани с HIV участници от Кения или Уганда в серодискордантни хетеросексуални двойки. Участниците са проследени в продължение на 7 830 човекогодини. Изходните характеристики са обобщени в таблица 8.

Таблица 8: Проучена популация от проучване CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Плацебо (n = 1 584)	Тенофовир дизопроксил 245 mg (n = 1 584)	Емтрицитабин/тенофови р дизопроксил (n = 1 579)
Възраст (год.), медиана (Q1, Q3)	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
Пол, N (%)			
Мъжки	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Женски	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Ключови характеристики на двойката, N (%) или медиана (Q1, Q3)			
Омъжена/женен за партньор(ка), участващ(а) в проучването	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Години съвместен живот с партньора(ката)	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Години откакто дискордантният статус се знае	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Честотата на HIV сероконверсия е показана в таблица 9. Честотата на HIV-1 сероконверсия при мъжете е била 0,24/100 човекогодини при експозиция на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, а честотата на HIV-1 сероконверсия при жените е била 0,95/100 човекогодини при експозиция на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Ефикасността силно корелира с придържането към лечението, както е оценено от нивата на лекарството, установени в плазмата или интрацелуларно и е била по-висока сред участниците в подпроучването, които активно са били съветвани да се придържат към лечението и както е показано в таблица 10.

Таблица 9: Ефикасност в проучване CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Плацебо	Тенофовир дизопроксил 245 mg	Емтрицитабин/тенофови р дизопроксил
Сероконверсии/N ^a	52/1578	17/1579	13/1576
Честота на 100 човекогодина (95% ДИ)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Относително намаляване на риска (95% ДИ)	—	67% (44%; 81%)	75% (55%; 87%)

^a Относително намаляване на риска, изчислено за mITT кохорта на базата на настъпилата (след изходно ниво) сероконверсия. Сравненията за групите на активно лечение в проучването са направени спрямо плацебо.

Таблица 10: Ефикасност и придържане към лечението в проучване CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Количествено определяне на проучваното лекарство	Брой с определен тенофовир/общ брой проби (%)		Оценка на риска за HIV-1 протекцията: открит спрямо неоткрит тенофовир	
	Случай	Кохорта	Относително намаляване на риска (95% ДИ)	р-стойност
Група на лечение с ФТС/тенофовир дизопроксил ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%; 98%)	0,002
Група на лечение с тенофовир дизопроксил ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%; 95%)	< 0,001
Подпроучване за придържане към лечението	Участници в подпроучването за придържане към лечението ^b		Относително намаляване на риска (95% ДИ)	р-стойност
	Плацебо	Тенофовир дизопроксил 245 mg) + Емтрицитабин/тен офовир дизопроксил		
Сероконверсии/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%; 100%)	< 0,001

^a „Случай“ = пациент с HIV сероконверсия; „Кохорта“ = 100 случайно подбрани участници от всяка от групите на лечение с тенофовир дизопроксил 245 mg и емтрицитабин/тенофовир дизопроксил. Само проби от „Случай“ и „Кохорта“ от участници, рандомизирани да получават или тенофовир дизопроксил 245 mg или емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, са изследвани за откриваеми плазмени нива на тенофовир.

^b Участниците в подпроучването са били подложени на активен мониторинг за придържане към лечението, напр. домашни посещения без предупреждение и преброяване на таблетките, както и даване на съвети за подобряване на придържането към схемата на приложение на проучваното лекарство.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца на възраст под 12 години не са установени.

Лечение на инфекция с HIV-1 в педиатричната популация

Не са провеждани клинични проучвания с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при педиатричната популация с инфекция с HIV-1.

Клиничната ефикасност и безопасност на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил са установени от проведени проучвания с емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, прилагани самостоятелно.

Проучвания с емтрицитабин

При кърмачета и деца, по-големи от 4 месеца, при повечето пациенти, приемащи емтрицитабин, е достигната или поддържана пълна супресия на плазмената HIV-1 РНК в продължение на 48 седмици (при 89% е достигната концентрация ≤ 400 копия/ml, а при 77% е достигната концентрация ≤ 50 копия/ml).

Проучвания с тенофовир дизопроксил

В проучване GS-US-104-0321, 87 инфектирани с HIV-1 пациенти с предварително лечение, на възраст 12 до < 18 години, са били лекувани с тенофовир дизопроксил ($n = 45$) или плацебо ($n = 42$) в комбинация с оптимизирано основно лечение (ООЛ) в продължение на 48 седмици. Поради ограничения на проучването не е демонстрирана по-голяма полза от тенофовир спрямо плацебо въз основа на плазмените HIV-1 РНК нива от седмица 24. Въпреки това се очаква полза за юношеската популация въз основа на екстраполация на данните за възрастни и сравнителни фармакокинетични данни (вж. точка 5.2).

При пациенти, получили лечение с тенофовир дизопроксил или плацебо, средният КМП z-скор за лумбалната област на гръбначния стълб е бил съответно -1,004 и -0,809, а КМП z-скорът за цялото тяло: -0,866 и -0,584 на изходно ниво. Средните промени на седмица 48 (край на двойнослепата фаза) са били -0,215 и -0,165 КМП z-скор за лумбалната област на гръбначния стълб и -0,254 и -0,179 КМП z-скор за цялото тяло, съответно за групите на лечение с тенофовир дизопроксил и плацебо. Средната скорост на увеличаване на КМП е по-малка в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с плацебо групата. На седмица 48 шестима юноши в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и един юноша в плацебо групата са имали значителна загуба на КМП в лумбалната област на гръбначния стълб (определена като $> 4\%$ загуба). Сред 28 пациенти, получаващи 96-седмично лечение с тенофовир дизопроксил, КМП z-скорът се е понижил с -0,341 за лумбалната област на гръбначния стълб и с -0,458 за цялото тяло.

В проучване GS-US-104-0352, 97 пациенти с предварително лечение, на възраст 2 до < 12 години, със стабилна вирусологична супресия, със схеми на лечение, съдържащи ставудин или зидовудин, са били рандомизирани или да преминат от лечение със ставудин или зидовудин на лечение с тенофовир дизопроксил ($n = 48$), или да продължат с първоначалната си схема на лечение ($n = 49$) за 48 седмици. На седмица 48, 83% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 92% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин са имали HIV-1 РНК концентрации < 400 копия/ml. Разликата в съотношението на пациентите, които са поддържали концентрации < 400 копия/ml на седмица 48, е била повлияна главно от по-големия брой пациенти, които са спрели лечението, в групата на лечение с тенофовир дизопроксил. След изключване на липсващите данни 91% от пациентите в групата на лечение с тенофовир дизопроксил и 94% от пациентите в групата на лечение със ставудин или зидовудин са имали HIV-1 РНК концентрации < 400 копия/ml на седмица 48.

Има съобщения за редукция на КМП при педиатрични пациенти. При пациенти, получили лечение с тенофовир дизопроксил или ставудин или зидовудин, средният КМП z-скор за лумбалната област на гръбначния стълб е бил съответно -1,034 и -0,498, а средният КМП z-скор за цялото тяло: -0,471 и -0,386 на изходно ниво. Средните промени на седмица 48 (край на рандомизираната фаза) са били 0,032 и 0,087 в КМП z-скора за лумбалната област на гръбначния стълб и -0,184 и -0,027 в КМП z-скора за цялото тяло, съответно за групите на лечение с тенофовир дизопроксил и ставудин или зидовудин. Средната скорост на костно нарастване на лумбалната област на гръбначния стълб на седмица 48 е била сходна при групата на лечение с тенофовир дизопроксил и групата на лечение със ставудин или зидовудин. Костното нарастване за цялото тяло е било по-малко в групата на лечение с тенофовир дизопроксил в сравнение с групата на лечение със ставудин или зидовудин. Един участник на лечение с тенофовир дизопроксил е имал ($> 4\%$) загуба на КМП в лумбалната област на гръбначния стълб на седмица 48, а нито един участник на лечение със ставудин или зидовудин не е имал такава загуба. КМП z-скорът се е понижил с -0,012 за лумбалната област на гръбначния стълб с -0,338 за цялото тяло при 64-имата участници, лекувани с тенофовир дизопроксил за 96 седмици. КМП z-скорите не са коригирани спрямо височината и теглото.

В проучване GS-US-104-0352, 8 от 89 педиатрични пациенти (9,0%) с експозиция на тенофовир дизопроксил са прекратили терапията с изпитваното лекарство поради нежелани събития, свързани с бъбреците. Петима участници (5,6%) са имали лабораторни находки, клинично съответстващи на проксимална бъбречна тубулопатия, 4-ма от които са прекратили терапията с тенофовир дизопроксил (медианна експозиция на тенофовир дизопроксил: 331 седмици).

Предекспозиционна профилактика в педиатричната популация

Очаква се безопасността и ефикасността на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика при юноши, които се придържат към ежедневно прилагане, да са подобни на тези при възрастни на същото ниво на придържане към лечението.

Възможните ефекти върху бъбреците и костите при дългосрочна употреба на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил за предекспозиционна профилактика при юноши не са ясни (вж. точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Биеквивалентността на една филмирана таблетка фиксирана комбинация емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с една твърда капсула емтрицитабин 200 mg и една филмирана таблетка тенофовир дизопроксил 245 mg е установена след приложение на единична доза при здрави доброволци на гладно. След пероралното приложение на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил на здрави доброволци емтрицитабин и тенофовир дизопроксил се резорбират бързо и тенофовир дизопроксил се конвертира до тенофовир. Максималните концентрации на емтрицитабин и тенофовир в серума се наблюдават в рамките на 0,5 до 3,0 часа при прием на гладно. Приложението на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с храна води до забавяне достигането на максимална концентрация на тенофовир с около три четвърти часа и до повишаване на AUC и C_{max} за тенофовир съответно с около 35% и 15%, когато се приема с лека или богата на мазнини храна в сравнение с приложението на гладно. За да се оптимизира абсорбцията на тенофовир, се препоръчва емтрицитабин/тенофовир дизопроксил да се приема за предпочитане с храна.

Разпределение

След интравенозно приложение обемът на разпределение на емтрицитабин и тенофовир е съответно около 1,4 l/kg и 800 ml/kg. След перорално приложение на емтрицитабин или тенофовир дизопроксил те се разпределят почти в целия организъм. *In vitro* свързването на емтрицитабин с човешки плазмени протеини е < 4% и е независимо от концентрацията в интервала 0,02-200 µg/ml. *In vitro* свързването на тенофовир с плазмени или серумни протеини е по-ниско съответно от 0,7 и 7,2% за концентрация на тенофовир в границите 0,01 до 25 µg/ml.

Биотрансформация

Метаболизмът на емтрицитабин е ограничен. Биотрансформацията на емтрицитабин включва оксидиране на тиоловата група до 3'-сулфоксидни диастеромери (приблизително 9% от дозата) и конюгиране с глюкуронова киселина до 2'-О-глюкуронид (приблизително 4% от дозата).

In vitro проучвания са установили, че нито тенофовир дизопроксил, нито тенофовир са субстрати за CYP450 ензимите. Нито емтрицитабин нито тенофовир инхибират *in vitro* лекарствения метаболизъм, осъществен от основните изоформи на човешкия CYP450, включени в биотрансформацията на лекарствата. Също така емтрицитабин не инхибира уридин-5'-дифосфоглюкуронил трансферазата, ензим, отговарящ за глюкуронирането.

Елиминиране

Емтрицитабин се екскретира основно от бъбреците, като цялата приложена доза се открива в урината (приблизително 86%) и фецеса (приблизително 14%). Тринадесет процента от общата

доза емтрицитабин се открива в урината като три метаболита. Системният клирънс на емтрицитабин е средно 307 ml/min. След перорално приложение елиминационният полуживот на емтрицитабин е приблизително 10 часа.

Тенофовир се екскретира предимно от бъбреците чрез филтрация и активен тубулен транспорт, като около 70-80% от приложената интравенозна доза се екскретира непроменена с урината. Привидният клирънс на тенофовир е средно около 307 ml/min. Бъбречният клирънс се оценява на около 210 ml/min, което надвишава гломерулната филтрация. Това показва, че активната тубулна секреция е важна част от елиминирането на тенофовир. След перорално приложение елиминационният полуживот на тенофовир е около 12 до 18 часа.

Старческа възраст

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за емтрицитабин или тенофовир при хора в старческа възраст (над 65 години).

Пол

Фармакокинетичните параметри на емтрицитабин и тенофовир са сходни при мъже и жени.

Етническа принадлежност

Не са установени клинично значими различия във фармакокинетиката на емтрицитабин в зависимост от етническата принадлежност. Фармакокинетиката на тенофовир (приложен като тенофовир дизопроксил) не е специфично проучена при различни етнически групи.

Педиатрична популация

Не са провеждани фармакокинетични проучвания с емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при деца и юноши (на възраст под 18 години). Фармакокинетиката на тенофовир в стационарно състояние е оценена при 8 инфектирани с HIV-1 пациенти юноши (на възраст 12 до < 18 години), с телесно тегло ≥ 35 kg и при 23 инфектирани с HIV-1 деца на възраст 2 до < 12 години. Постигнатата експозиция на тенофовир при тези педиатрични пациенти, получаващи перорални дневни дози тенофовир дизопроксил 245 mg или 6,5 mg/kg телесно тегло тенофовир дизопроксил до максимална доза 245 mg, е била сходна с експозицията, постигната при възрастни, получаващи дози тенофовир дизопроксил 245 mg веднъж дневно. Не са провеждани фармакокинетични проучвания с тенофовир дизопроксил при деца под 2 години. Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при кърмачета, деца и юноши (възраст от 4 месеца до 18 години) е сходна с тази при възрастни.

Очаква се фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир (приложен като тенофовир дизопроксил) да е сходна при инфектирани с HIV-1 и неинфектирани юноши въз основа на сходните експозиции на емтрицитабин и тенофовир при инфектирани с HIV-1 юноши и възрастни, както и на сходните експозиции на емтрицитабин и тенофовир при инфектирани с HIV-1 и неинфектирани възрастни.

Бъбречно увреждане

Има ограничени фармакокинетични данни за емтрицитабин и тенофовир, приложени едновременно като отделни лекарствени продукти или като емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фиксирана дозова комбинация при участници с бъбречно увреждане. Фармакокинетичните параметри основно са били установени след прилагане на единични дози емтрицитабин 200 mg или тенофовир дизопроксил 245 mg при участници, неинфектирани с HIV с различно по степен бъбречно увреждане. Степента на бъбречното увреждане е определена в зависимост от изходния креатининов клирънс (CrCl) (нормална бъбречна функция CrCl > 80 ml/min; леко увреждане CrCl = 50-79 ml/min; умерено увреждане CrCl = 30-49 ml/min и тежко увреждане CrCl = 10-29 ml/min).

Средната стойност (% CV – коефициент на вариация) на експозиция на лекарството емтрицитабин се е повишила от 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с нормална бъбречна функция съответно до 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане. Средната стойност (% CV) на експозиция на тенофовир се е повишила от 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с нормална бъбречна функция съответно до 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

Удълженият дозов интервал за емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при инфектирани с HIV-1 пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане се очаква да доведе до по-високи максимални концентрации в плазмата и по-ниски $C_{\min}$ стойности в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. При участници с терминален стадий на бъбречна болест (ТСББ), при които се налага хемодиализа, експонирането на веществата значително се е повишило в периода между отделните диализни сеанси до 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ за емтрицитабин в рамките на 72 часа и до 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ за тенофовир в рамките на 48 часа.

Проведено е малко клинично проучване за оценка на безопасността, антивирусната активност и фармакокинетиката на тенофовир дизопроксил в комбинация с емтрицитабин при инфектирани с HIV участници с бъбречно увреждане. Подгрупата участници с изходен креатининов клирънс между 50 и 60 ml/min , получаващи еднократна дневна доза, са имали 2 до 4 пъти повишаване на експозицията на тенофовир и влошаване на бъбречната функция.

Няма проучвания за фармакокинетиката на емтрицитабин и тенофовир (приложен като тенофовир дизопроксил) при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане. Липсват данни, въз основа на които да бъдат направени препоръки за дозиране (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Няма проучвания за фармакокинетиката на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил при участници с чернодробно увреждане.

Фармакокинетиката на емтрицитабин при неинфектирани с HBV пациенти с различна степен на чернодробна недостатъчност не е проучена. Най-общо фармакокинетиката на емтрицитабин при пациенти, инфектирани с HBV, е сходна с тази при здрави и при инфектирани с HIV пациенти.

При участници неинфектирани с HIV, но с различно по степен чернодробно увреждане, определено по класификацията на Child-Pugh-Turcotte (CPT), е била приложена единична доза 245 mg тенофовир дизопроксил. Не са установени съществени промени във фармакокинетиката на тенофовир при пациентите с чернодробно увреждане, което предполага, че при такива индивиди не се налага адаптиране на дозата. Средните стойности (% CV) за $C_{\max}$ и $\text{AUC}_{0-\infty}$ за тенофовир са били при нормални участници съответно 223 (34,8%) ng/ml и 2 050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, сравнено с 289 (46,0%) ng/ml и 2 310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с умерено чернодробно увреждане и 305 (24,8%) ng/ml и 2 740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ при участници с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Емтрицитабин

Неклиничните данни за емтрицитабин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Тенофовир дизопроксил

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност за тенофовир дизопроксил не показват особен риск за хора. Резултатите от изпитванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове, кучета и маймуни при стойности на експозиция, по-големи или равни на стойностите на клинична експозиция и с възможно значение за клиничната употреба, включват токсичност за бъбреците и костите и понижаване на концентрациите на фосфатите в серума. Токсичността за костите е диагностицирана като остеомалация (при маймуни) и намалена КМП (при плъхове и кучета). Токсичността за костите при млади възрастни плъхове и кучета се е проявила при експозиции ≥ 5 -пъти експозициите при педиатрични или възрастни пациенти; токсичност за костите се е проявила при инфектирани маймуни в юношеска възраст при много високи експозиции след подкожно приложение (≥ 40 -пъти експозицията при пациенти). Резултатите от проучванията с плъхове и маймуни показват, че има намалена интестинална абсорбция на фосфати и евентуална вторична редукция на КМП, свързани със съставките.

Проучванията за генотоксичност показват положителни резултати при *in vitro* теста с миши лимфомни клетки, нееднозначни резултати при един от щамовете, използвани в теста на Ames и слабо положителни резултати при един UDS (синтеза на ДНК извън S-фазата) тест върху първични хепатоцити от плъх. Той е бил, обаче, отрицателен при *in vivo* микронуклеарен тест на миши костен мозък.

Проучванията за канцерогенност с перорално приложение при плъхове и мишки показват само ниска честота на дуоденални тумори при изключително висока доза при мишки. Малко вероятно е тези тумори да са от значение при хора.

Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци не показват ефект върху чифтосването, фертилитета, бременността или параметрите на плода. Тенофовир дизопроксил, обаче, е намалил индекса на жизнеността и телесната маса на малките при проучване за пери- и постанатална токсичност при токсични за майката дози.

Комбинация от емтрицитабин и тенофовир дизопроксил

Изпитвания за генотоксичност и токсичност при многократно прилагане в продължение на един месец или по-малко с комбинация от тези две съставки не показват влошаване на токсикологичните ефекти в сравнение с двете съставки поотделно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Червен железен оксид (E172)
Колоиден, безводен силициев диоксид
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)

Триацетин
Брилянтно синьо/FCF Алюминиев лак (E133)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Бутилка

След първото отваряне да се използват в рамките на 90 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25° C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от HDPE, с бяла, непрозрачна капачка на винт от полипропилен или с бяла, непрозрачна защитена от деца запушалка от полипропилен, индукционно запечатана с алуминиево фолио, и саше със сушител.
Опаковки: 30 или 90 филмирани таблетки и груповая опаковка, съдържаща 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки.

Студено формован блистер, ламиниран с включен слой сушител от едната страна и твърдо темперирено алуминиево фолио от другата страна.

Опаковки: 30 филмирани таблетки и блистер с единични дози, съдържащ 30 x 1, 90 x 1 и 100 x 1 филмирани таблетки.

Студено формован блистер с (OPA/Алуминиево фолио/PVC) от едната страна и твърдо темперирено алуминиево фолио от другата страна.

Опаковки: 30 филмирани таблетки и блистер с единични дози, съдържащ 30 x 1, 90 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2016 г.
Дата на последно подновяване: 22 септември 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорен за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900,
Унгария

Medis International a.s
Bolatice, Prumyslova 961/16,
747 23 Bolatice
Чехия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) ще гарантира, че всички лекари, които се очаква, че ще предписват/използват Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan при възрастни и юноши за предекспозиционна профилактика (ПрЕП), са снабдени с обучителен пакет за лекари, съдържащ кратката характеристика на продукта и подходяща обучителна брошура, както е описано подробно по-долу.

- Обучителна брошура „ПрЕП“ за предписващите, озаглавена „Важна информация за безопасност, предназначена за предписващите Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, относно употребата на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за показанието „Предекспозиционна профилактика (ПрЕП)“
- Контролен лист „ПрЕП“ за предписващите
- Обучителна брошура „ПрЕП“ за индивиди в риск, озаглавена „Важна информация за Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за намаляване на риска от получаване на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (HIV)“
- Напомняща карта „ПрЕП“

Обучителна брошура „ПрЕП“ за предписващи:

- Напомняне на ключовата информация за безопасност относно употребата на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за ПрЕП
- Напомняне на факторите, които помагат за идентифициране на индивидите с висок риск от заразяване с HIV-1
- Напомняне на риска от развитие на лекарствена резистентност на HIV-1 при недиагностицирани, инфектирани с HIV-1 индивиди
- Предоставя информация за придържане към схемата на лечение, изследванията за HIV, бъбречния, костния и HBV статус.

Контролен лист „ПрЕП“ за предписващи:

- Напомняния за оценките/даване на съвети при първоначалната визита и по време на проследяването.

Обучителна брошура „ПрЕП“ за индивиди в риск (да се предоставя от медицинския специалист [МС]):

- Напомняния за това какво трябва да знае индивидът, преди да приеме и докато приема Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за намаляване на риска от получаване на HIV инфекция
- Напомняне на важността на стриктното придържане към препоръчителната схема на прилагане
- Предоставя информация как да се приема Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
- Предоставя информация за възможните нежелани реакции
- Предоставя информация как да се съхранява Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

Напомняща карта за ПрЕП за индивида в риск (да се предоставя от МС):

- Напомняния за придържане към схемата на прилагане
- Напомняне за посещение за планираните клинични визити.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА (ЗА БЛИСТЕРИ И БУТИЛКА)
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 200 mg/245 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Бутилки

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

Блистери

30 филмирани таблетки

30 x 1 филмирани таблетки (единични дози)

90 x 1 филмирани таблетки (единични дози)

100 x 1 филмирани таблетки (единични дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

<само върху картонената опаковка>

Дата на първо отваряне:

Бутилка: След първото отваряне да се използват в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25° С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
[само върху вторичната опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 200 mg/245 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа: лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25° C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1133/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 200 mg/245 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа: лактоза монохидрат. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

Компонент на груповата опаковка, не може да се продава самостоятелно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 90 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25° С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1133/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC: {номер}
SN: {номер}
NN: {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРНО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 200 mg/245 mg филмирани таблетки
емтрицитабин/тенофовир дизопроксил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan 200 mg/245 mg филмирани таблетки емтрицитабин/тенофовир дизопроксил (emtricitabine/tenofovir disoproxil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
3. Как да приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и за какво се използва

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа две активни съставки, *емтрицитабин* и *тенофовир дизопроксил*. И двете представляват *антиретровирусни* лекарства, които се използват за лечение на инфекция с ХИВ. Емтрицитабин е *нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза*, а тенофовир *нуклеотиден инхибитор на обратната транскриптаза*. Общо двете групи са познати като НИОТ и действат чрез нарушаване нормалното действие на един ензим (обратна транскриптаза), който е от съществено значение за самовъзпроизвеждането на вируса.

- **Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan се използва за лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (ХИВ-1) при възрастни.**
- използва се и за лечение на ХИВ при юноши на възраст от 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg, лекувани преди с други лекарства за ХИВ, които вече не са ефективни или са предизвикали нежелани реакции.
 - За лечение на инфекция с ХИВ Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan винаги трябва да се прилага заедно с други лекарства.
 - Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan може да се прилага вместо емтрицитабин и тенофовир дизопроксил, използвани поотделно със същите дози.

Това лекарство не води до излекуване на ХИВ инфекцията. Докато приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan при Вас все още може да се развият инфекции или други болести, свързани с инфекцията с ХИВ.

- **Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan се използва и за намаляване на риска от получаване на инфекция с ХИВ-1 инфекция при възрастни и юноши на възраст от 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg, когато се използва като ежедневно лечение, заедно с по-безопасни сексуални практики: вижте точка 2 за списък с предпазни мерки, които трябва да се вземат срещу инфекция с ХИВ.**

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Mylan

Не приемайте Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Mylan за лечение на ХИВ или за намаляване на риска от заразяване с ХИВ, ако сте алергични към емтрицитабин, тенофовир, тенофовир дизопроксил или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

→ Ако това се отнася за Вас, незабавно уведомете Вашия лекар.

Преди да приемете Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за намаляване на риска от заразяване с ХИВ:

Това лекарство може само да помогне за намаляване на Вашия риск от заразяване с ХИВ, преди да сте инфектирани.

- **Трябва да сте ХИВ-отрицателни, преди да започнете да приемате това лекарство, за да се намали рискът от заразяване с ХИВ.** Трябва да Ви се направят изследвания, за да е сигурно, че все още нямате инфекция с ХИВ. Не приемайте това лекарство за намаляване на Вашия риск, ако не е потвърдено, че сте ХИВ-отрицателни. Хората, които имат ХИВ, трябва да приемат това лекарство в комбинация с други лекарства.
- **Много тестове за ХИВ може да не покажат скорошна инфекция.** Ако получите грипоподобно заболяване, то може да означава, че наскоро сте били инфектирани с ХИВ. Това може да са признаци на инфекция с ХИВ:
 - уморямост
 - повишена температура
 - болки в мускулите и ставите
 - главоболие
 - повръщане или диария
 - обрив
 - нощни изпотявания
 - увеличени лимфни възли на врата или в слабините
- Трябва да кажете на **Вашия лекар за всяко грипоподобно заболяване** – в месеца преди започването на това лекарство или по всяко време, докато го приемате.

Предупреждения и предпазни мерки

Докато приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за намаляване на риска от заразяване с ХИВ:

- **За да намалите риска за себе си, приемайте това лекарство всеки ден, а не само когато мислите, че сте били изложени на риск от инфекция с ХИВ.** Не пропускайте никакви дози Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan и не спирайте приема му. Пропускането на дози може да увеличи Вашия риск от заразяване с ХИВ инфекция.
- Редовно се изследвайте за ХИВ.

- Ако смятате, че сте инфектирани с ХИВ, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар. Може да Ви бъдат направени повече изследвания, за да е сигурно, че все още сте ХИВ-отрицателни.
- **Само приемането на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не може да спре заразяването Ви с ХИВ.**
 - Винаги практикувайте безопасен секс. Използвайте презервативи за намаляване на контакта със сперма, вагинална течност или кръв.
 - Не споделяйте лични вещи, по които може да има кръв или телесни течности, като четки за зъби или ножчета за бръснене.
 - Не споделяйте и не използвайте повторно игли или други приспособления за поставяне на инжекции или приложение на лекарства.
 - Изследвайте се за други предавани по полов път инфекции, като сифилис и гонорея. Тези инфекции улесняват инфектирането Ви с ХИВ.

Попитайте Вашия лекар, ако имате някакви допълнителни въпроси относно това как да се предпазите от заразяване с ХИВ или разпространение на ХИВ сред други хора.

Докато приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за лечение на ХИВ или за намаляване на риска от заразяване с ХИВ:

- **Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да засегне бъбреците Ви.** Преди и по време на лечението, Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта за оценка на функцията на бъбреците Ви. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате бъбречни заболявания, или ако изследвания са показали бъбречни проблеми. Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се дава на юноши със съществуващи бъбречни проблеми. Ако имате бъбречни проблеми, Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил или, ако вече имате ХИВ, да приемате емтрицитабин/тенофовир дизопроксил по-рядко. Не се препоръчва употребата на Емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил, ако имате тежко бъбречно заболяване или сте на диализа.
- **Кажете на Вашия лекар, ако страдате от остеопороза, имате анамнеза за счупвания на кости или проблеми с костите.**
- **Костни проблеми** (проявяващи се като упорита или влошаваща се болка в костите и понякога водещи до фрактури) може също да се проявяват и поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците (вижте точка 4, *Възможни нежелани реакции*). Кажете на Вашия лекар, ако имате болки или счупвания на костите.

Тенофовир дизопроксил може също така да предизвика загуба на костна маса. Най-изразената костна загуба се наблюдава в клинични проучвания, когато пациентите са лекувани за ХИВ с тенофовир дизопроксил в комбинация с усилен протеазен инхибитор.

Като цяло ефектите на тенофовир дизопроксил върху дългосрочното костно здраве и риска от счупвания при възрастни и педиатрични пациенти са неясни.

- **Говорете с Вашия лекар, ако в миналото сте имали или имате чернодробно заболяване, включително хепатит.** Рискът от тежки и потенциално фатални чернодробни усложнения е повишен при пациенти, инфектирани с ХИВ, които имат и чернодробно заболяване (вкл. хроничен хепатит В или С) и са лекувани с антиретровирусни лекарства. Ако имате хепатит В или С, Вашият лекар внимателно ще прецени коя е най-добрата терапевтична схема за Вас.

- **Трябва да знаете Вашия инфекциозен статус по отношение на вируса на хепатит В (ХБВ),** преди да започнете прием на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan. Ако имате ХБВ, има сериозен риск от чернодробни проблеми, когато спрете приема на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, независимо дали имате, или нямате ХИВ. Важно е да не спирате приема на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил, без да сте уведомили Вашия лекар: вижте точка 3, *Не спирайте приема на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.*
- **Говорете с Вашия лекар, ако сте над 65 години.** Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил не е проучван при пациенти на възраст над 65 години.
- **Говорете с Вашия лекар, ако имате непоносимост към лактоза** (вижте „Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа лактоза“ по-нататък в тази точка).

Деца и юноши

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 12 години.

Други лекарства и Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Не приемайте Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, ако вече приемате други лекарства, съдържащи съставките на това лекарство (които са емтрицитабин и тенофовир дизопроксил) или което и да е друго антивирусно лекарство, съдържащо тенофовир, алафенамид, ламивудин или адефовир дипивоксил.

Прием на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с други лекарства, които може да увредят бъбреците Ви: особено важно е да уведомите Вашия лекар, ако приемате някое от тези лекарства, включващи

- аминокликозиди (за бактериални инфекции)
- амфотерицин В (за гъбични инфекции)
- фоскарнет (за вирусни инфекции)
- ганцикловир (за вирусни инфекции)
- пентамидин (за инфекции)
- ванкомицин (за бактериални инфекции)
- интерлевкин-2 (за лечение на рак)
- цидофовир (за вирусни инфекции)
- нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ, за облекчаване на костни и мускулни болки)

Ако приемате друго антивирусно лекарство, наречено протеазен инхибитор, за лечение на ХИВ, Вашият лекар може да назначи изследвания на кръвта, за да проследи внимателно бъбречната Ви функция.

Важно е също да кажете на Вашия лекар, ако вземате ледипасвир/софосбувир, софосбувир/велпатасвир или софосбувир/велпатасвир/воксилапревир за лечение на инфекция с хепатит С.

Прием на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с други лекарства, съдържащи диданозин (за лечение на ХИВ инфекция): Приемът на емтрицитабин/тенофовир дизопроксил с други антивирусни лекарства, които съдържат диданозин, може да повиши стойностите на диданозин в кръвта и може да намали броя на CD4 клетките. Има редки съобщения за възпаление на задстомашната жлеза и лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта), която понякога причинява смърт, когато едновременно са приемани

лекарства, съдържащи тенофовир дизопроксил и диданозин. Вашият лекар внимателно ще обмисли дали да Ви лекува с комбинация от тенофовир и диданозин.

- **Информирайте Вашия лекар**, ако приемате някое от тези лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с храна и напитки

- Когато е възможно, Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan трябва да се приема с храна.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако по време на бременността сте приемали **Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan** Вашият лекар може да назначи редовни изследвания на кръвта, както и други диагностични изследвания, за да следи развитието на детето Ви. При деца, чиито майки са приемали НИОТ по време на бременността, ползата от защитата срещу ХИВ е по-голяма от риска от нежелани реакции.

- **Не кърмете по време на лечение с Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.** Това се налага, защото активните вещества на това лекарство се отделят с кърма.
- Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.
- Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро.**

Шофиране и работа с машини

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил може да причини замаяност. Ако почувствате замаяност докато приемате това лекарство, **не шофирайте** и не използвайте никакви инструменти или машини.

Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

- **Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар.** Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за лечение на ХИВ е:

- **Възрастни:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.
- **Юноши на възраст 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.

Препоръчителната доза Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за намаляване на риска от заразяване с ХИВ е:

- **Възрастни:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.
- **Юноши на възраст 12 до под 18 години, с тегло най-малко 35 kg:** една таблетка всеки ден, когато е възможно с храна.

Ако имате проблем с преглъщането, може да разтрошите таблетката с връхчето на лъжица. Разбъркайте праха в около 100 ml (половин чаша) вода, портокалов или гроздов сок и го изпийте веднага.

- **Винаги приемайте препоръчаната Ви от Вашия лекар доза.** Така се гарантира пълната ефективност на лекарството и се намалява рискът от развитието на резистентност към лечението. Не променяйте дозата, освен ако не Ви е препоръчано от Вашия лекар.
- **Ако се лекувате за инфекция с ХИВ,** Вашият лекар ще предпише Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan с други антиретровирусни лекарства. Моля, вижте листовките с информация за пациента на другите антиретровирусни лекарства за указание как да приемате тези лекарства.
- **Ако сте възрастен, който приема това лекарство за намаляване на риска от заразяване с ХИВ,** приемайте това лекарство всеки ден, не само когато смятате, че сте били изложени на риск от инфекция с ХИВ.

Ако имате някакви въпроси, свързани с това как да се предпазите от заразяване с ХИВ или разпространение на други хора, попитайте Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Ако случайно сте приели доза Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, по-голяма от препоръчителната, обърнете се за съвет към Вашия лекар или най-близкия център за спешна помощ. Вземете с Вас бутилката с таблетките, за да опишете по-лесно какво лекарство сте приели.

Ако сте пропуснали една доза

Важно е да не пропускате доза Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan.

- **Ако забележите в рамките на 12 часа** от времето, когато обичайно приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, приемете таблетката, за предпочитане с храна, възможно най-скоро. След това приемете следваща доза в обичайното за Вас време.
- **Ако забележите 12 или повече часа след** времето, когато обичайно приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, забравете за пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза, за предпочитане с храна, в обичайното за Вас време.

Ако повърнете след по-малко от 1 час след приема на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, вземете друга таблетка. Не е необходимо да приемате друга таблетка, ако сте повърнали след повече от 1 час след приема на това лекарство.

Не спирайте приема на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

- Ако приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за лечение на инфекция с ХИВ, спирането на приема на таблетките може да намали ефективността на терапията срещу ХИВ, препоръчана от Вашия лекар.
 - Ако приемате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan за намаляване на риска от заразяване с ХИВ, не спирайте приема на това лекарство и не пропускайте никакви дози. Спирането на употребата на това лекарство или пропускането на дози може да увеличат Вашия риск от получаване на инфекция с ХИВ.
- Не спирайте приема на Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan, без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Ако имате хепатит В, е особено важно да не спирате лечението си с Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan преди да се посъветвате с Вашия лекар. Възможно е след спиране на лечението да се наложат изследвания на кръвта в продължение на няколко месеца. При някои пациенти с напреднало чернодробно заболяване или цироза спиране на лечението не се препоръчва, тъй като може да доведе до влошаване на хепатита Ви, което може да е животозастрашаващо.

- Уведомете Вашия лекар незабавно за нови или необичайни прояви след като спрете лечението, особено прояви, които свързвате с инфекцията с хепатит В.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции:

- **Лактатна ацидоза** (излишък на млечна киселина в кръвта) е рядка, но потенциално животозастрашаваща нежелана реакция. Лактатната ацидоза възниква по-често при жени, особено ако са с наднормено тегло, и при хора с чернодробно заболяване. Признаците за лактатна ацидоза може да са следните:
 - дълбоко учестено дишане
 - сънливост
 - неразположение (гадене), прилошаване (повръщане)
 - болки в стомаха
- Ако смятате, че може да имате лактатна ацидоза, трябва незабавно да получите лекарска помощ.
- **Някои признаци на възпаление или инфекция.** При някои пациенти с напреднала инфекция с ХИВ (СПИН) и с анамнеза за опортюнистични инфекции (инфекции, които възникват при хора със слаба имунна система) признаците и симптомите на възпаление от предишни инфекции може да се появят скоро след започване на лечението срещу ХИВ. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрение в имунния отговор на организма, позволяващо на организма да се бори с инфекциите, които може да са съществували без явни симптоми.

- Може да настъпят и **автоимунни нарушения**, когато имунната система атакува здрава тъкан на организма, след като започнете да приемате лекарства за лечение на инфекция с ХИВ. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Следете за някои симптоми на инфекция или други симптоми като:
 - мускулна слабост
 - слабост, започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото
 - сърцебиене, треперене или свръхактивност
- ➔ **Ако забележите тези или някакви други симптоми на възпаление или инфекция, трябва незабавно да получите лекарска помощ.**

Възможни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции

(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария, повръщане, гадене
- замаяност, главоболие
- обрив
- чувство за слабост

Изследвания може да покажат също:

- намалени стойности на фосфатите в кръвта
- повишени стойности на креатинкиназата

Чести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 10 души)

- болки, болки в стомаха
- безсъние, необичайни сънища
- храносмилателни проблеми с неприятно чувство след хранене, усещане за раздуване на корема, отделяне на газове
- обриви (вкл. червени точки или петна, понякога с уплътняване и оток на кожата), които може да са признак на алергични реакции, сърбеж, промени в цвета на кожата включително поява на тъмни петна по кожата
- други алергични реакции като хрипове, отоци или замаяност
- загуба на костна маса

Изследвания може да покажат също:

- намаляване броя на белите кръвни клетки (намаленият брой бели кръвни клетки може да Ви направи по-податливи на инфекции)
- повишаване на триглицеридите (мастни киселини), жлъчката или захарта в кръвта
- проблеми с черния дроб и задстомашната жлеза

Нечести нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 100 души)

- болка в корема, причинена от възпаление на задстомашната жлеза
- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- разрушаване на мускулна тъкан, мускулни болки или мускулна слабост, които е възможно да се проявят поради увреждане на тубулните клетки на бъбреците

Изследвания може да покажат също:

- понижение на калия в кръвта
- повишаване на креатинина в кръвта
- промени в урината

Редки нежелани реакции

(може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- лактатна ацидоза (вж. Възможни сериозни нежелани реакции)
- затлъстяване на черния дроб
- жълто оцветяване на кожата или очите, сърбеж или болка в корема, причинени от чернодробно възпаление
- възпаление на бъбреците, повишено отделяне на урина и чувство за жажда, бъбречна недостатъчност, увреждане на тубулните клетки на бъбреците.
- омекване на костите (с болка в костите и понякога водещо до фрактури)
- болки в гърба, причинени от бъбречни проблеми

Увреждането на тубулните клетки на бъбреците може да бъде свързано с разрушаване на мускулна тъкан, омекване на костите (с болка в костите и понякога водещо до фрактури), мускулни болки, мускулна слабост и понижение на калия или фосфатите в кръвта.

→ **Ако забележите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе, или ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, уведомете Вашия лекар или фармацевт.**

Следващите нежелани реакции са с неизвестна честота.

- **Проблеми с костите.** Някои пациенти, приемащи комбинирани антиретровирусни лекарства като емтрицитабин/тенофовир дизопроксил може да развият заболяване на костите, наречено *остеонекроза* (умиране на костна тъкан, причинено от загуба на кръвоснабдяването на костта). Прием на този вид лекарство продължително време, прием на кортикостероиди, употребата на алкохол, много слабата имунна система и наднорменото тегло може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаците на остеонекроза са:
 - скованост на ставите
 - болки в ставите (особено тазобедрените, коленните и раменните)
 - затруднение в движенията

→ **Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.**

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Други реакции при деца

- Деца, на които се дава емтрицитабин, много често получават промени в цвета на кожата, включително
 - поява на тъмни петна по кожата
- Децата често имат нисък брой на червените кръвни клетки (анемия),
 - това може да причини умора или недостиг на въздух на детето

→ **Ако забележите някой от тези симптоми, уведомете Вашия лекар.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, може да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилка: След първото отваряне да се използват в рамките на 90 дни.

Да не се съхранява над 25° С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan

- **Активни вещества:** *емтрицитабин и тенофовир дизопроксил*. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg емтрицитабин и 245 mg тенофовир дизопроксил (съответстващ на 300 mg тенофовир дизопроксил малеат).
- **Други съставки:** микрокристална целулоза, хидроксипропилцелулоза частично заместена, червен железен оксид (E172), колоиден, безводен силициев диоксид, лактоза монохидрат (вж. точка 2 „Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan съдържа лактоза), магнезиев стеарат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), триацетин, брилянтно синьо/FCF алуминиев лак (E133), жълт железен оксид (E172)

Как изглежда Емтрицитабин/тенофовир дизопроксил Mylan и какво съдържа опаковката
Емтрицитабин/Тенофовир дизопроксил Mylan филмирани таблетки са светложелена филмирана таблетка с форма на капсула, двойноизпъкнала с размери 19,8 mm x 9,00 mm, с означение “М” от едната страна на таблетката и “ETD” от другата.

Това лекарство се предлага в пластмасови бутилки, съдържащи сушител (ДА НЕ СЕ ГЪЛТА СУШИТЕЛЯ), съдържащи 30 или 90 филмирани таблетки и в групови опаковки от 90 филмирани таблетки, състоящи се от 3 бутилки, всяка съдържаща 30 филмирани таблетки или блистери, с включен сушител, съдържащи 30, 30 x 1, 90 x 1 или 100 x 1 филмирани таблетки и блистери, съдържащи 30, 30 x 1 или 90 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба:

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ирландия

Производител:

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, H-2900 Komárom,
Унгария

Medis International a.s
vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Чехия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 4 12 7 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46923

Suomi/Finland

Viatris Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

Sverige

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

Latvija

Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.