

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino (*emtricitabinum*) ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*tenofovirum disoproxilum*) (maleato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 93,6 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Tabletė yra žalsvos spalvos, dengta plėvele, kapsulės formos ir iš abiejų pusių išgaubta (19,80 mm x 9,00 mm); vienoje jos pusėje įspausta raidė „M“, kitoje – užrašas „ETD“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcijos gydymas:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skirtas ŽIV-1 infekuotiems suaugusiesiems gydyti skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (žr. 5.1 skyrių).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan taip pat skirtas ŽIV-1 infekuotiems paaugliams, kuriems dėl atsparumo nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinio poveikio negalima skirti pirmojo pasirinkimo vaistinių preparatų (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Priešekspozicinė profilaktika (PrEP):

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skirtas vartoti kaip priešekspozicinės profilaktikos priemonė kartu užsiimant saugesniais lytiniais santykiais siekiant sumažinti lytiškai plintančios ŽIV-1 infekcijos riziką suaugusiesiems ir paaugliams, esantiems didelės rizikos grupėje (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant ŽIV infekciją.

Dozavimas

ŽIV gydymas suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą.

ŽIV profilaktika suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg: viena tabletė vieną kartą per parą.

Galima skirti atskirų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio preparatų, skirtų ŽIV-1 infekcijai gydyti, jeigu reikia nutraukti gydymą vienu iš Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan komponentų arba koreguoti jo dozę. Žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Jeigu po praleistos emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio dozės praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, reikia praleistą emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio dozę suvartoti kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu po praleistos emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio dozės praėjo daugiau kaip 12 valandų bei netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima; reikia vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimo vengiama, reikia suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu vengiama praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimo, antros dozės vartoti negalima.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Koreguoti dozės nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Emtricitabinas ir tenofoviras yra šalinami pro inkstus, todėl jų koncentracija padidėja, jeigu inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio asmenims, kurių kreatinino klirensas (KrKl) yra < 80 ml/min., galima skirti tik tuomet, jei galima nauda viršija galimą riziką. Žr. 1 lentelę.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos suaugusiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi

	ŽIV-1 infekcijos gydymas	Priešekspozicinė profilaktika
Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 50–80 ml/min.)	Remiantis ribotais klinikinių tyrimų duomenimis, reikia vartoti kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).	Remiantis ribotais klinikinių tyrimų duomenimis, ŽIV-1 neužkrėstiems asmenims, kurių KrKl 60–80 ml/min. reikia vartoti kartą per parą. Nerekomenduojama vartoti ŽIV-1 neužkrėstiems asmenims, kurių KrKl < 60 ml/min., nes jo poveikis šiai populiacijai netirtas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).
Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl 30–49 ml/min.)	Remiantis emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vienkartinės dozės farmakokinetikos duomenų modeliavimu ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, rekomenduojama vartoti kas 48 valandas (žr. 4.4 skyrių).	Šios populiacijos atstovams vartoti nerekomenduojama.
Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 30 ml/min.) ir hemodializuojami pacientai	Vartoti nerekomenduojama, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės.	Šios populiacijos atstovams vartoti nerekomenduojama.

Vaikai, kurių inkstų funkcija sutrikusi:

Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, turintiems inkstų funkcijos sutrikimų, vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Pageidautina Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti su maistu.

Plėvele dengtą tabletę galima sutrinti ir sumaišyti maždaug su 100 ml vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas priešekspozicinei profilaktikai asmenims, kurie nežino, ar yra užsikrėtę ŽIV-1, arba kuriems nustatyta ŽIV-1 infekcija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

ŽIV perdavimas

Nors įrodyta, kad skiriant antiretrovirusinį gydymą pasireiškiantis veiksmingas virusų slopinimas reikšmingai sumažina kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta ŽIV perdavimo nuo užsikrėtusių asmenų kitiems, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Pacientai, turintys ŽIV-1 padermių su mutacijomis

Emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį reikia vengti skirti antiretrovirusinį gydymą gavusiems pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Bendroji ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategija

Emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis ne visada veiksmingi siekiant apsaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV-1. Laikas iki apsaugos pradžios pradėjus vartoti emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį nežinomas.

Emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis turi būti vartojami priešekspozicinei profilaktikai tik kaip dalis bendros ŽIV-1 infekcijos prevencijos strategijos, įskaitant kitų ŽIV-1 prevencijos priemonių taikymą (pvz., nuolatinį ir tinkamą prezervatyvų naudojimą, tikrinimąsi dėl ŽIV-1 infekcijos, reguliariu tyrimąsi dėl kitų lytiniu būdu plintančių infekcijų).

Atsparumo rizika esant neaptiktai ŽIV-1 infekcijai

Emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį reikia vartoti tik siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 riziką asmenims, kuriems tyrimais patvirtinta, jog nėra užsikrėtę ŽIV (žr. 4.3 skyrių). Reikia dažnai pakartotinai tikrinti, ar asmenys nėra užsikrėtę ŽIV (pvz., bent kas 3 mėnesius), atliekant kombinuotą antigenų ir antikūnų tyrimą, kai priešekspozicinei profilaktikai vartojami emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis.

Vien emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis nesudaro viso ŽIV-1 gydymo schemos ir asmenims, kuriems ŽIV-1 infekcija nebuvo aptikta ir kurie vartojo tik emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį, atsirado atsparių ŽIV-1 mutacijų.

Jei pasireiškia klinikinių simptomų, būdingų ūminei virusinei infekcijai, ir įtariama, kad neseniai (< 1 mėn. laikotarpiu) įvyko ekspozicija ŽIV-1, emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojimas turi būti atidėtas bent vienam mėnesiui ir prieš vėl pradėdant vartoti emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį priešekspozicinei profilaktikai reikia iš naujo iširti dėl ŽIV-1 infekcijos buvimo.

Režimo laikymosi svarba

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio veiksmingumas mažinant užsikrėtimo ŽIV-1 riziką labai susijęs su režimo laikymusi. Tai nustatyta matuojant vaisto koncentraciją kraujyje (žr. 5.1 skyrių). ŽIV-1 neužsikrėtusiems asmenims reikia dažnai primygtinai nurodyti griežtai laikytis rekomenduojamo emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio kasdienio dozavimo režimo.

Pacientai, infekuoti hepatito B ar C virusu

ŽIV-1 infekuoti, lėtiniu hepatitu B ar C sergantys ir antiretrovirusinį gydymą gaunantys pacientai turi padidėjusią riziką pasireikšti sunkioms nepageidaujamos reakcijoms kepenims, kurios gali būti mirtinos. Jei pacientas yra infekuotas ir hepatito B virusu (HBV) arba hepatito C virusu (HCV), gydytojas turi vadovautis priimtomis ŽIV infekcijos gydymo gairėmis.

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas vartojant kaip priešekspozicinei profilaktikai pacientams, kurie yra infekuoti HBV arba HCV, nenustatyti.

Jeigu tuo pat metu yra skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, taip pat žiūrėkite šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukas. Taip pat žr. toliau poskyrį „*Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru arba sofosbuviru ir velpatasviru*“.

Tenofoviras dizoproksilis skirtas HBV gydyti, o farmakodinamikos tyrimų metu nustatytas emtricitabino veiksmingumas prieš HBV, tačiau emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas lėtine HBV infekcija sergantiems pacientams specialiai neištirtas.

Nutraukus gydymą emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu pacientams, kurie yra infekuoti HBV, gali pasireikšti sunkių hepatito paūmėjimo atvejų. Mažiausiai kelis mėnesius po gydymo emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu nutraukimo HBV infekuotus pacientus reikia atidžiai stebėti atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Esant poreikiui, hepatito B gydymas turi būti atnaujinamas. Pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų veiklos nepakankamumą.

Kepenų ligos

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems sunkiomis kepenų ligomis, neištirti. Pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tenofoviro farmakokinetika buvo tirta ir nustatyta, kad dozės koreguoti nereikia. Emtricitabino farmakokinetika pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, tirta nebuvo. Tačiau, remiantis minimaliu emtricitabino metabolizmu kepenyse ir jo šalinimu pro inkstus, mažai tikėtina, kad sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu pacientams reikėtų koreguoti emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems jau yra kepenų funkcijos sutrikimų, tarp jų ir lėtinis aktyvus hepatitas, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), dažniau pasitaiko kepenų funkcijos sutrikimų, todėl reikia atitinkamai pagal standartinę praktiką sekti jų būklę. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia apsvarstyti laikiną ar visišką gydymo nutraukimą.

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiems

Poveikis inkstams

Emtricitabinas ir tenofoviras daugiausiai šalinami pro inkstus, juos filtruojant glomeruluose ir aktyviai sekretuojant inkstų kanalėliuose. Vartojant tenofoviro dizoproksilio buvo nustatyta inkstų funkcijos nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo, padidėjusio kreatinino kiekio, hipofosfatemijos ir proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ŽIV-1 infekcijai gydyti arba priešekspozicinei profilaktikai, rekomenduojama visiems asmenims apskaičiuoti kreatinino klirensą.

Asmenims, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, rekomenduojama inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) tirti po dviejų – keturių vartojimo savaičių, po trijų vartojimo mėnesių ir paskui kas tris – šešis mėnesius.

Asmenims su inkstų funkcijos sutrikimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Taip pat žr. toliau poskyrį „*Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais*“.

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas ŽIV-1 infekuotiems pacientams

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. bet kuriam pacientui, gaunančiam emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį, vienos savaitės laikotarpiu reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje bei gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu paciento kreatinino klirensas sumažėja iki < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), reikia apsvarstyti poreikį nutraukti gydymą emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu. Apsvarstyti poreikį nutraukti gydymą emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas inkstams buvo tiriamas tik labai ribotam skaičiui ŽIV-1 infekuotų pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi (kreatinino klirensas < 80 ml/min.). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30–49 ml/min., rekomenduojama koreguoti dozavimo intervalą (žr. 4.2 skyrių). Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad ilgesnis dozavimo intervalas nėra optimalus ir gali padidinti toksinį poveikį bei sąlygoti netinkamą atsaką. Be to, atliekant nedidelį klinikinį tyrimą pacientų pogrupyje su kreatinino klirensu nuo 50 iki 60 ml/min., kuriems tenofoviro dizoproksilio bei emtricitabino derinys buvo skiriamas kas 24 valandas, nustatyta 2–4 kartus didesnė tenofoviro ekspozicija ir inkstų funkcijos pablogėjimas (žr. 5.2 skyrių). Todėl tais atvejais, kai emtricitabino / tenofoviro dizoproksilis skiriamas pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 60 ml/min., reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį bei atidžiai stebėti inkstų funkciją. Be to, reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą tiems emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu gydomiems pacientams, kuriems laikotarpis tarp atskirų dozių vartojimo yra ilgesnis. Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio nerekomenduojama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), bei pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, nes vartojant sudėtinę tabletę negalima tinkamai sumažinti dozės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas PrEP

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilis netirtas su ŽIV-1 neužkrėstais asmenimis, kurių kreatinino klirensas < 60 ml/min., todėl jo vartoti šiai populiacijai nerekomenduojama. Jei bet kurio asmens, vartojančio emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį priešekspozicinei profilaktikai, fosfatų koncentracija serume tampa $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) arba kreatinino klirensas sumažėja iki < 60 ml/min., reikia per vieną savaitę iš naujo įvertinti inkstų funkciją, įskaitant gliukozės koncentraciją kraujyje, kalio koncentraciją kraujyje bei gliukozės koncentraciją šlapime (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojimą asmenims, kurių kreatinino klirensas sumažėja iki < 60 ml/min. arba fosfatų koncentracija serume sumažėja iki $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojimo laikinai nutraukimą taip pat reikia apsvarstyti, jei inkstų funkcija progresyviai blogėja ir nenustatyta jokia kita priežastis.

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais galinti prisidėti prie lūžių, gali būti siejami su tenofoviro dizoproksilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimą.

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikia kreiptis patarimo į atitinkamą specialistą.

ŽIV-1 infekcijos gydymas

144 savaitių trukmės kontroliuojamo klinikinio tyrimo (GS-99-903) su antiretrovirusiniais vaistais dar negydytais pacientais metu, kai buvo lyginamas tenofoviro dizoproksilio ir stavudino, vartojamų kartu su lamivudinu ir efavirenzu, poveikis, abejose gydymo grupėse buvo nustatytas nedidelis šlaunikaulio ir stuburo KMT sumažėjimas. Stuburo KMT sumažėjimas ir kaulų biologinių žymenų kiekio pokyčiai, palyginti su pradiniais duomenimis, 144 savaitę buvo gerokai didesni tenofoviro dizoproksiliu gydytoje grupėje. Šlaunikaulio KMT sumažėjimas buvo gerokai didesnis šioje grupėje iki 96 savaitės. Tačiau per 144 gydymo savaites šio tyrimo metu nenustatyta didesnės lūžių rizikos ar kliniškai reikšmingų kaulų pokyčių.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo skiriamas gydymas tenofoviro dizoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviro dizoproksiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporozę sergantiems pacientams, kuriems yra didelė lūžių rizika, reikia apsvarstyti galimybę skirti kitą gydymą.

Priešekspozicinė profilaktika

Atliekant ŽIV-1 neužkrėstų asmenų klininius tyrimus nustatytas nedidelis KMT sumažėjimas. Atliekant 498 vyrų tyrimą, vidutinis klubakaulių, stuburo lankstelių, šlaunikaulio kaklelio ir gumburo KMT pokytis nuo tyrimo pradžios iki 24 savaitės vyrams, kasdien vartojusiems emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį profilaktikai (n = 247) buvo nuo -0,4 % iki -1,0 %, palyginti su placebo grupe (n = 251).

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijai

Ilgalaikis tenofoviro dizoproksilio poveikis kaulams ir inkstams gydant ŽIV-1 infekciją vaikų populiacijoje ir ilgalaikis emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio poveikis inkstams ir kaulams, kai jo skiriama neinfekuotiems paaugliams priešekspozicinei profilaktikai kelia tam tikrų abejonių (žr. 5.1 skyrių). Be to, negalima visiškai užtikrinti, kad toksinis poveikis inkstams išnyks nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą ŽIV-1 gydymui arba nutraukus Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio vartojimą priešekspozicinei profilaktikai.

Siekiant tinkamai įvertinti emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio gydymo naudos ir rizikos santykį ŽIV-1 infekcijos gydymui arba priešekspozicinei profilaktikai, parinkti tinkamą stebėjimą gydymo metu (įskaitant sprendimą nutraukti gydymą) ir svarstant papildų poreikį, rekomenduojama taikyti daugiadalykį metodą.

Vartojant emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį priešekspozicinei profilaktikai, per kiekvieną vizitą reikia iš naujo įvertinti, ar asmenims vis dar yra didelė ŽIV-1 infekcijos rizika. Būtina palyginti ŽIV-1 infekcijos riziką ir galimą poveikį inkstams bei kaulams vartojant emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį ilgą laiką.

Poveikis inkstams

Gauta pranešimų apie klinikiname tyrime GS-US-104-0352 ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų pasireiškusias nepageidaujamas inkstų reakcijas, susijusias su proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant gydymą emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu ŽIV-1 gydymui arba priešekspozicinei profilaktikai, reikia įvertinti inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) ir ją stebėti gydymo metu, kaip ir suaugusiesiems (žr. pirmiau).

Inkstų funkcijos sutrikimų gydymas

Patvirtinus, kad fosfatų kiekis serume yra $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), bet kuriam pacientui vaikui, gaunančiam emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio, vienos savaitės laikotarpį reikia pakartotinai ištyri inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių apie proksimalinę tubulopatiją). Jeigu įtariami arba aptinkami inkstų pokyčiai, reikia kreiptis į nefrologą dėl galimo emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo. Nuspręsti dėl poreikio nutraukti emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojimą taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Skyrimas kartu ir toksinio poveikio inkstams rizika

Taikomos tokios pačios rekomendacijos kaip suaugusiesiems (žr. poskyrį „Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais“ toliau).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, emtricitabino /tenofoviro dizoproksilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių). Gydymo emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu negalima pradėti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir reikia nutraukti pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutriko gydymo emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu metu.

Poveikis kaulams

Dėl tenofoviro dizoproksilio vartojimo gali sumažėti KMT. Su tenofoviro dizoproksilio poveikiu susijusių KMT pokyčių įtaka ilgalaikiai kaulų sveikatai ir būsimų kaulų lūžių rizikai nėra aiški (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu įtariami arba aptinkami kaulų pokyčiai bet kuriam emtricitabino / tenofovirą dizoproksilį vartojančiam pacientui vaikui, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracija kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Tiriant lipidų ir gliukozės koncentraciją kraujyje reikia vadovautis nustatytomis ŽIV gydymo gairėmis. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali daryti įvairaus laipsnio poveikį mitochondrijų funkcijai, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir / ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinų reiškinų, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius sąlyginai patogeniškus ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Tai gali būti citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir / arba židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad imuninės reaktyvacijos metu pasireiškia autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Oportunistinės infekcijos

ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį ar bet kokią kitą antiretrovirusinį vaistą, gali ir toliau vystytis oportunistinės infekcijos ar kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl tokių pacientų klinikinę būklę turi atidžiai stebėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius su ŽIV infekcija susijusiomis ligomis.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Reikia vengti skirti emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį kartu su nefrotoksinais vaistais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti (žr. 4.5 skyrių). Jeigu būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia stebėti kas savaitę.

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika nustatyta ŽIV-1 infekuotiems pacientams, vartojantiems tenofoviras dizoproksilį kartu su ritonaviru arba kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Šiems pacientams reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių). ŽIV-1 infekuotiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnių, tenofoviras dizoproksilio vartojimą kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi reikia atidžiai įvertinti.

Emtricitabino / tenofoviras dizoproksilio negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviras dizoproksilio, tenofoviras alafenamido ar kitų citidino analogų, tokių kaip lamivudinas (žr. 4.5 skyrių). Emtricitabino / tenofoviras dizoproksilio negalima vartoti kartu su adefoviru dipivoksiliu.

Vartojimas kartu su ledipasviru ir sofosbuviru, sofosbuviru ir velpatasviru arba sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru

Nustatyta, kad vartojant tenofovirą dizoproksilį kartu su ledipasviru / sofosbuviru, sofosbuviru / velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru, padidėja tenofoviras koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofoviras dizoproksilis ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas).

Tenofoviro dizoproksilio saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su vartojimu kartu, ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą kartu su tenofoviru dizoproksiliu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoproksiliu.

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Gydymas trimis nukleozidais

Esama pranešimų apie dažno virusologinio gydymo neefektyvumo ir atsparumo atsiradimo ankstyvoje stadijoje atvejus, tenofoviru dizoproksiliu gydant ŽIV-1 infekuotus pacientus vieną kartą per parą kartu su lamivudinu ir abakaviru, taip pat kartu su lamivudinu ir didanozinu. Lamivudinas ir emtricitabinas struktūriškai labai panašūs, taip pat panaši šių dviejų medžiagų farmakokinetika ir farmakodinamika. Todėl tos pačios problemos gali pasireikšti ir vartojant emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį kartu su trečiuoju nukleozidų analogu.

Senyvi pacientai

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims tirtas nebuvo. Vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį skirti senyviems -žmonėms reikia atsargiai.

Pagalbinės medžiagos

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio fiksuotos dozės derinio tabletėse yra emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, todėl visos vaistų tarpusavio sąveikos, nustatytos kiekvienai iš šių medžiagų individualiai, gali pasireikšti ir vartojant fiksuoto derinio dozę. Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kartu vartojamų emtricitabino ir tenofoviro, lyginant su vartojamais atskirai, farmakokinetikos pokyčių esant pastoviai koncentracijai nebuvo.

In vitro ir klinikiniai farmakokinetinės sąveikos tyrimų rezultatai parodė, kad su CYP450 veikimu susijusios emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža.

Kartu vartoti nerekomenduojama

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio negalima vartoti kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro alafenamido arba su kitais citidino analogais, tokiais kaip lamivudinas (žr. 4.4 skyrių). Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio negalima vartoti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas: Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus: kadangi emtricitabinas ir tenofovirus pirmiausiai šalinami per inkstus, todėl emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos konkuruojančiais preparatais (pvz., cidofoviru) gali padidinti emtricitabino, tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį kartu su nefrotoksinais vaistinais preparatais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių preparatų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Kita sąveika

sąveikos tarp emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) ir kitų vaistinių preparatų pateiktos žemiau pateiktoje 2 lentelėje. Joje naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „b.i.d.“ ir vieną kartą per parą - „q.d.“. Jei yra žinomas, skliausteliuose pateikiamas ir 90 % pasikliautinis intervalas.

2 lentelė. Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio ar atskiros (-ų) jo sudedamosios (-ųjų) dalies (-ių) sąveikos su kitais vaistinais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFEKCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 iki ↓ 3) C _{max} : ↓ 28 % (↓ 50 iki ↑ 5) C _{min} : ↓ 26 % (↓ 46 iki ↑ 10) Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Atazanaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Darunaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunaviras: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
Lopinaviras/ritonaviras/tenofoviras dizoproksilis (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinaviras/ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % (nuo ↑ 25 iki ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 66)	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoprosilium (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoprosilio 245 mg dozėmis)
Lopinaviras/ritonaviras/emtricitabinas	Sąveika netirta.	
NATI		
Didanozinas/tenofoviras dizoprosilis	Kartu vartojant tenofoviru dizoprosilio ir didanozino, 40–60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija	Nerekomenduojama kartu vartoti emtricitabino / tenofoviras dizoprosilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių).
Didanozinas/emtricitabinas	Sąveika netirta.	Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanoziniu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviru dizoprosilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekio sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviru dizoprosilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli iširti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirti vaistinių preparatų deriniai.
Lamivudinas / tenofoviras dizoprosilis	Lamivudinas: AUC: ↓ 3 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 15) C _{max} : ↓ 24 % (nuo ↓ 44 iki ↓ 12) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 15 iki ↑ 8) C _{max} : ↑ 102 % (nuo ↓ 96 iki ↑ 108) C _{min} : NA	Lamivudino ir emtricitabino / tenofoviras dizoprosilio kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Efavirenasas / tenofoviras dizoprosilis	Efavirenasas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 7 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 2) C _{min} : NA Tenofoviras: AUC: ↓ 1 % (nuo ↓ 8 iki ↑ 6) C _{max} : ↑ 7 % (nuo ↓ 6 iki ↑ 22) C _{min} : NA	Efavirensas dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoproksilio 245 mg dozėmis)
ANTIINFEKGINIAI		
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito B viruso (HBV)		
Adefoviro dipivoksilis / tenofoviras dizoproksilis	<p>Adefoviro dipivoksilis: AUC: ↓ 11 % (nuo ↓ 14 iki ↓ 7) C_{max}: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 0) C_{min}: NA</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↓ 2 % (nuo ↓ 5 iki ↑ 0) C_{max}: ↓ 1 % (nuo ↓ 7 iki ↑ 6) C_{min}: NA</p>	Adefoviro dipivoksilio ir emtricitabino / tenofoviru dizoproksilio kartu vartoti negalima (žr. 4.4 skyrių).
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 121) C_{max}: ↑ 68 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 84) C_{min}: ↑ 118 % (nuo ↑ 91 iki ↑ 150)</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 49)</p> <p>Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % (nuo ↑ 45 iki ↑ 84)</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % (nuo ↑ 27 iki ↑ 64)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % (nuo ↑ 37 iki ↑ 58) C_{min}: ↑ 47 % (nuo ↑ 38 iki ↑ 57)</p>	<p>Dėl tenofoviru dizoproksilio, ledipasviru / sofosbuviru ir atazanaviru / ritonaviru vartojimo kartu padidėjusi tenofoviru koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviru dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Jei kitos alternatyvos nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoprosilium (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoprosilis (200 mg / 245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↓ 27 % (nuo ↓ 35 iki ↓ 18) C_{max}: ↓ 37 % (nuo ↓ 48 iki ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % (nuo ↑ 34 iki ↑ 63)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 50 % (nuo ↑ 42 iki ↑ 59) C_{max}: ↑ 64 % (nuo ↑ 54 iki ↑ 74) C_{min}: ↑ 59 % (nuo ↑ 49 iki ↑ 70)</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoprosilio, ledipasviro / sofosbuviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoprosilium susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoprosilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Jei kitos alternatyvos nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + efavirenasas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↓ 25) C_{max}: ↓ 34 % (nuo ↓ 41 iki ↑ 25) C_{min}: ↓ 34 % (nuo ↓ 43 iki ↑ 24)</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenasas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % (nuo ↑ 77 iki ↑ 123) C_{max}: ↑ 79 % (nuo ↑ 56 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 163 % (nuo ↑ 137 iki ↑ 197)</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviru ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % (nuo ↑ 31 iki ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 % (nuo ↑ 74 iki ↑ 110)</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviru ekspozicijai, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + dolutegraviras (50 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegraviras AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 65% (↑ 59 iki ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 iki ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 iki ↑ 126)</p>	Dozės koreguoti nereikia. Padidėjus tenofoviru ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoprosilium (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
<p>Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoprosilis (200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 iki ↑ 49)</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↑ 142% (↑ 123 iki ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 iki ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 iki ↑ 350)</p> <p>Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 iki ↑ 61)</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 iki ↑ 44)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 iki ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 iki ↑ 48)</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoprosilio, sofosbuviro / velpatasviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoprosilium susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoprosilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoprosilium (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoprosilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 28% (↓ 34 iki ↓ 20) C _{max} : ↓ 38% (↓ 46 iki ↓ 29) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 35 to ↓ 11) C _{min} : ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39% (↑ 33 iki ↑ 44) C _{max} : ↑ 55% (↑ 45 iki ↑ 66) C _{min} : ↑ 52% (↑ 45 iki ↑ 59)	Dėl tenofoviro dizoprosilio, sofosbuviro / velpataviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoprosilium susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoprosilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpataviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoprosiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviras / ritonaviras (800 mg / 200 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoprosilis (200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↓ 29% (↓ 36 iki ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 iki ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 iki ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 iki ↑ 85)</p> <p>Lopinaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 iki ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoprosilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoprosiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoprosilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas.</p> <p>Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegraviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 iki ↑ 48)</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40% (↑ 34 to ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 to ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 to ↑ 79)</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviru ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas /emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 iki ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↓ 53% (↓ 61 iki ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 iki ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 iki ↓ 48)</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 81% (↑ 68 iki ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 iki ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 iki ↑ 143)</p>	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydomo sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzos.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40% (↑ 34 iki ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 iki ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 iki ↑ 92)</p>	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviru dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras /velpatasviras / voksilapreviras (400 mg /100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviras (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilapreviras: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Padidėjus tenofoviru ekspozicijai plazmoje kartu vartojant tenofovirą dizoproksilį su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei darunaviru ir ritonaviru, gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviru dizoproksilio saugumas, jį skiriant kartu su sofosbuviru, velpatasviru ir voksilapreviru bei farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru ar kobicistatu), nenustatytas.</p> <p>Toki derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozėmis)
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % (nuo ↓ 40 iki ↑ 10) GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % (nuo ↓ 30 iki ↑ 16) Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % (nuo ↑ 8 iki ↑ 45) C _{min} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Ribavirinas / tenofoviras dizoproksilis	Ribavirinas: AUC: ↑ 26 % (nuo ↑ 20 iki ↑ 32) C _{max} : ↓ 5 % (nuo ↓ 11 iki ↑ 1) C _{min} : NA	Ribavirino dozės koreguoti nereikia.
Antivirusinės medžiagos nuo pūslelinės viruso		
Famcikloviras / emtricitabinas	Famcikloviras: AUC: ↓ 9 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 7 % (nuo ↓ 22 iki ↑ 11) C _{min} : NA Emtricitabinas: AUC: ↓ 7 % (nuo ↓ 13 iki ↓ 1) C _{max} : ↓ 11 % (nuo ↓ 20 iki ↑ 1) C _{min} : NA	Famcikloviro dozės koreguoti nereikia.
Antimikobakteriniai preparatai		
Rifampicinas / tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviras: AUC: ↓ 12 % (nuo ↓ 16 iki ↓ 8) C _{max} : ↓ 16 % (nuo ↓ 22 iki ↓ 10) C _{min} : ↓ 15 % (nuo ↓ 12 iki ↓ 9)	Dozės koreguoti nereikia.
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Norgestimatas / etinilestradiolis / tenofoviras dizoproksilis	Norgestimatas: AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 32 iki ↑ 34) C _{max} : ↓ 5 % (nuo ↓ 27 iki ↑ 24) C _{min} : NA Etinilestradiolis AUC: ↓ 4 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 0) C _{max} : ↓ 6 % (nuo ↓ 13 iki ↑ 0) C _{min} : ↓ 2 % (nuo ↓ 9 iki ↑ 6)	Norgestimato / etinilestradiolio dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis ir 90 % pasikliautinis intervalas (jei yra žinomas) (mechanizmas)	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoprosilium (emtricitabino 200 mg, tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozėmis)
IMUNOSUPRESANTAI		
Takrolimuzas / tenofovirus dizoprosilis / emtricitabinas	<p>Takrolimuzas: AUC: ↑ 4 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 11) C_{max}: ↑ 3 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 9) C_{min}: NA</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↓ 5 % (nuo ↓ 9 iki ↓ 1) C_{max}: ↓ 11 % (nuo ↓ 17 iki ↓ 5) C_{min}: NA</p> <p>Tenofovirus: AUC: ↑ 6 % (nuo ↓ 1 iki ↑ 13) C_{max}: ↑ 13 % (nuo ↑ 1 iki ↑ 27) C_{min}: NA</p>	Takrolimuzo dozės koreguoti nereikia.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI		
Metadonas / tenofovirus dizoprosilis	<p>Metadonas: AUC: ↑ 5 % (nuo ↓ 2 iki ↑ 13) C_{max}: ↑ 5 % (nuo ↓ 3 iki ↑ 14) C_{min}: NA</p>	Metadono dozės koreguoti nereikia.

NA = neapskaičiuota

N/A = netaikoma.

¹ Duomenys gauti vaistinio preparato skiriant vienu metu su ledipasviru / sofosbuviru. Vartojant ne vienu metu (su 12 val. pertrauka), gauti panašūs rezultatai.

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

³ Tyrimas atliktas papildomai skiriant 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta ŽIV infekuotiems pacientams numatoma voksilapreviro ekspozicija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų (duomenys daugiau nei 1000 nėštumų baigtis) nerodo su emtricitabinu ir tenofoviru dizoprosilium susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui ir (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti emtricitabino ir tenofoviro dizoprosilio tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Todėl jei būtina, galima apsvarstyti emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio vartojimą nėštumo metu.

Žindymas

Nustatyta, kad emtricitabinas ir tenofovirus išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nėra pakankamai duomenų apie emtricitabino ir tenofoviro poveikį naujagimiams / kūdikiams. Todėl emtricitabinas / tenofovirus dizoprosilis neturi būti vartojamas žindymo metu.

Paprastai, kad būtų išvengta ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama jokiais atvejais nemaitinti kūdikių krūtimi.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio poveikį žmonėms. Tyrimai su gyvūnais emtricitabino arba tenofoviro dizoprosilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau asmenis reikia informuoti, kad gydant emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu stebėti galvos svaigimai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

ŽIV-1 infekcija: dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšys su emtricitabinu ir (arba) tenofoviru dizoproksiliu galimas arba tikėtinas, atviraime, atsitiktinių imčių klininiame tyrime, kuriame dalyvavo suaugusieji (GS-01-934; žr. 5.1 skyrių) buvo pykinimas (12 %) ir viduriavimas (7 %). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio saugumo pobūdis šiame tyrime atitiko ankstesnę gydymo šiais vaistiniais preparatais patirtį, kai kiekvienas buvo skiriamas derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Priešekspozicinė profilaktika: atliekant du atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamus tyrimus („iPrEx“, „Partners PrEP“), kurių metu 2 830 ŽIV-1 neužkrėstų suaugusiųjų kartą per parą vartojo emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį priešekspozicinei profilaktikai, nenustatyta jokių naujų nepageidaujamų reakcijų. Pacientų stebėjimo mediana buvo atitinkamai 71 savaitė ir 87 savaitė. Dažniausiai pasireiškusi nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojusiųjų grupėje tyrimo „iPrEx“ metu, buvo galvos skausmas (1 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio komponentais bent jau galima įtarti remiantis klinikinio tyrimo rezultatais ir duomenimis apie ŽIV-1 infekuotus pacientus, gautais įdiegus vaistą į rinką, išvardytos toliau esančioje 3 lentelėje pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) arba retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$).

3 lentelė. Su atskirų emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio komponentų vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažnas:	neutropenija	
Nedažnas:	anemija ²	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai:</i>		
Dažnas:	alerginės reakcijos	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:		hipofosfatemija ¹
Dažnas:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija	
Nedažnas:		hipokalemija ¹
Retas:		laktacidozė
<i>Psichikos sutrikimai:</i>		
Dažnas:	nemiga, nenormalūs sapnai	
<i>Nervų sistemos sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:	galvos skausmas	galvos svaigimas
Dažnas:	galvos svaigimas	galvos skausmas

Dažnis	Emtricitabinas	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Virškinimo trakto sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:	viduriavimas, pykinimas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažnas:	padidėjęs amilazės taip pat ir kasos amilazės aktyvumas, padidėjęs serumo lipazės aktyvumas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija	pilvo skausmas, dujų susikaupimas, pilvo pūtimas
Nedažnas:		pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai:</i>		
Dažnas:	padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) kiekis serume ir (arba) padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis serume, hiperbilirubinemija	padidėjęs transaminazių kiekis
Retas:		kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:		bėrimas
Dažnas:	pūslinis ir pūlinis bėrimas, makulopapulinis bėrimas, bėrimas, niežulys, dilgėlinė, odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija) ²	
Nedažnas:	angioneurozinė edema ³	
Retas:		angioneurozinė edema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai:</i>		
Labai dažnas:	padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas	
Nedažnas:		rabdomiolizė ¹ , raumenų silpnumas ¹
Retas:		osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelti lūžius) ^{1,3} , miopatija ¹
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai:</i>		
Nedažnas:		padidėjęs kreatinino kiekis, proteinurija, proksimalinė inkstų tubulopatija, įskaitant Fanconi sindromą
Retas:		inkstų nepakankamumas (ūminis ir lėtinis), ūmi tubulinė nekrozė, nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ³ , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:</i>		
Labai dažnas:		astenija
Dažnas:	skausmas, astenija	

¹ Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofoviro dizoproksilio vartojimu.

² Dažnai pasitaikė anemija ir labai dažnai – odos spalvos pokyčiai (hiperpigmentacija), kai emtricitabinas buvo skiriamas vaikams.

³ Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaisto pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta emtricitabino atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų su ŽIV infekuotais suaugusiaisiais ar vaikais metu ar atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų ar tenofoviro dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos tenofovirui dezoproksiliui metu. Dažnio kategorija „nedažni“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių emtricitabiną atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių bandymų metu, skaičiumi (n=1563) ar tenofovirą dizoproksilį randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu, skaičiumi (n=7319).

Pasirinktų nepageidaujama reakcijų aprašymas

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensa sumažėjimas visiškai nepraėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams,

kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoprosilolio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktatacidozė

Vartojant tenofovirą dizoprosilolį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, nustatyta laktatacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktatacidozę, gydymo tenofoviru dizoprosiloliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktatacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias infekcijas, sukeltas sąlyginai patogeninių mikroorganizmų. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su emtricitabinu, vertinimas pagrįstas trijų tyrimų, kuriuose dalyvavo vaikai (n = 169), patirtimi. Jų metu anksčiau negydyti (n = 123) ir anksčiau gydyti (n = 46) ŽIV infekuoti pacientai vaikai nuo 4 mėnesių iki 18 metų buvo gydomi emtricitabinu kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Be suaugusiesiems nustatytų nepageidaujamų reakcijų, pacientams vaikams klinikiniuose tyrimuose dažniau nei suaugusiesiems pasireiškė anemija (9,5 %) ir odos spalvos pokyčiai (31,8 %) (žr. Nepageidaujamų reakcijų santrauka 4.8 skyriuje).

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoprosiloliu, vertinimas pagrįstas dviejų atsitiktinių imčių tyrimų (tyrimų GS US 104 0321 ir GS US 104 0352) duomenimis. Juose dalyvavo 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai (nuo 2 iki < 18 metų), kurie buvo gydomi tenofoviru dizoprosiloliu (n = 93) arba placebo / lyginamąja veikliąja medžiaga (n = 91) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais 48 savaites (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos tenofoviru dizoprosiloliu gydytiems pacientams vaikams, atitiko nustatytas suaugusiesiems tenofoviro dizoprosilolio klinikinių tyrimų metu (žr. Nepageidaujamų reakcijų santrauka 4.8 skyriuje ir 5.1 skyrių).

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. ŽIV-1 infekuotiems paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti tenofoviru dizoprosiloliu gydomiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei placebo vartojusių tiriamųjų. ŽIV-1 infekuotiems vaikams (nuo 2 iki 15 metų) KMT Z rodikliai, nustatyti į tenofoviro dizoprosilolio grupę perėjusiems tiriamiesiems, buvo mažesni nei tiriamųjų, kuriems toliau buvo taikomas gydymo režimas, kurio sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimo GS US 104 0352 dalyvavusių 89 ŽIV-1 infekuotų pacientų vaikų, kurių amžiaus mediana buvo 7 metai (nuo 2 iki 15 metų intervalas), tenofoviro dizoprosilolio vartojimo trukmės mediana buvo 331 savaitė. Aštuoniems iš 89 pacientų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoprosilolio vartojimą nutraukė.

Septynių pacientų apskaičiuotojo glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². Iš jų dviems pacientams gydymo metu kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotasis GFG, kuris nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą padidėjo.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kurių inkstų funkcija sutrikusi: kadangi tenofovirus dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartojantiems suaugusiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Jaunesniems kaip 18 metų asmenims, kurių inkstų funkcija sutrikusi, emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

ŽIV ir kartu HBV arba HCV infekuoti pacientai: GS-01-934 tyrime nepageidaujamų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio reakcijų pobūdis nedideliam skaičiui ŽIV infekuotų pacientų, kurie buvo kartu infekuoti ir HBV (n = 13) arba HCV (n = 26), buvo panašus kaip ir pacientams, infekuotiems tik ŽIV. Tačiau pirmoje pacientų grupėje, kaip ir galima buvo tikėtis, dažniau nei vien tik ŽIV infekuotų pacientų grupėje, padidėja AST ir ALT aktyvumas.

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo: HBV infekuotiems pacientams klinikinių ir laboratorinių hepatito požymių atsirado po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju asmenį reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 skyrių) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Iki 30 % emtricitabino ir maždaug 10 % tenofoviro dozės gali būti pašalinta taikant hemodializę. Nėra žinoma, ar emtricitabinas ir tenofovirus gali būti pašalinti peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistai; priešvirusiniai vaistai, skirti ŽIV infekcijoms gydyti, deriniai. ATC kodas: J05AR03

Veikimo mechanizmas

Emtricitabinas yra nukleozido citidino analogas. Tenofovirus dizoproksilis *in vivo* yra konvertuojamas į tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfatas (nukleotidas), adenozino monofosfato analogas. Tiek emtricitabinas, tiek tenofovirus yra specifiskai aktyvūs prieš žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV-1 ir ŽIV-2) bei hepatito B virusą.

Emtricitabinas ir tenofovirus ląstelių fermentų fosforilinami iki emtricitabino trifosfato ir tenofoviro difosfato. *In vitro* tyrimai rodo, kad būdami kartu ląstelėse tiek emtricitabinas, tiek tenofovirus gali būti visiškai fosforilinami. Emtricitabino trifosfatas ir tenofoviro difosfatas konkurenciniu būdu slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę, dėl ko nutrūksta DNR grandinė.

Tiek emtricitabino trifosfatas, tiek tenofoviro difosfatas silpnai slopina žinduolių DNR polimerazę ir neturi toksinio poveikio mitochondrijoms *in vitro* ir *in vivo*.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Vartojant emtricitabiną kartu su tenofoviru *in vitro* stebėtas sinergistinis antivirusinis poveikis. Kombinuotame tyrime su proteazių inhibitoriais ir su nukleozidų ir nenukleozidų analogų ŽIV atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, buvo stebimas adityvus – sinergistinis veikimas.

Rezistentiškumas

In vitro: rezistentiškumas *in vitro* kai kuriems ŽIV-1 infekuotiems pacientams emtricitabinui išsivysto dėl M184V/I mutacijos arba tenofovirui dėl K65R mutacijos.

Emtricitabinui atsparūs virusai su M184V/I mutacija pasižymi kryžminiu rezistentiškumu lamivudinui, tačiau išlieka jautrūs didanozinui, stavudinui, tenofovirui ir zidovudinui. K65R mutaciją gali selekcionuoti abakaviras ar didanozinas, kas sąlygoja sumažėjusį jautrumą šioms medžiagoms, be to, lamivudinui, emtricitabinui ir tenofovirui. Tenofoviro dizoprosililio reikia vengti skirti pacientams, turintiems ŽIV-1 padermių su K65R mutacija. Be to, tenofoviras selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą abakavirui, emtricitabinui, lamivudinui ir tenofovirui. Pacientai, kurių ŽIV-1 turėjo tris ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, buvo mažiau jautrūs gydymui tenofoviru dizoprosililiu.

ŽIV-1 gydymas in vivo: atvirame atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime (GS-01-934) su antiretrovirusiniais preparatais dar negydytais pacientais, buvo atliktas plazmos ŽIV-1, išskirto iš visų pacientų, kuriems 48, 96 arba 144 savaitėmis arba ankstyvo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimo metu buvo patvirtintas ŽIV RNR kiekis > 400 kopijų/ml, genotipavimas. Po 144 savaitės:

- M184V/I mutacija nustatyta 2/19 (10,5 %) bandinių, išskirtų iš pacientų emtricitabino / tenofoviro dizoprosililio /efavirenzos grupės, ir 10/29 (34,5 %) bandinių, išskirtų iš lamivudino / zidovudino / efavirenzos grupės (p vertė < 0,05, Fišerio tikslusis testas, palyginantis visus emtricitabino+tenofoviro dizoprosililio grupės ir lamivudino / zidovudino grupės pacientus).
- Tirtuose virusuose nebuvo K65R arba K70E mutacijos.
- Genotipinis viruso rezistentiškumas efavirenzui, daugiausia K103N mutacija, išsivystė 13/19 (68 %) emtricitabino / tenofoviro dizoprosililio / efavirenzos grupės pacientams ir 21/29 (72 %) lyginamosios grupės pacientams.

In vivo – priešekspozicinė profilaktika: plazmos mėginiai iš 2 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo ŽIV-1 neužkrėsti asmenys, „iPrEx“ ir „Partners PrEP“, buvo analizuoti dėl 4 ŽIV-1 variantų, ekspresuojančių aminorūgščių pakaitalus (t. y., K65R, K70E, M184V ir M184I), kurie galimai suteikia atsparumą tenofovirui arba emtricitabinui. Atliekant klinikinį tyrimą „iPrEx“ serokonversijos metu tarp tiriamųjų, kurie užsikrėtė ŽIV-1 po įtraukimo į tyrimą, neaptikta ŽIV-1 variantų, ekspresuojančių K65R, K70E, M184V arba M184I. 3 iš 10 tiriamųjų, kurie turėjo ūminę ŽIV infekciją įtraukiant į tyrimą, M184I ir M184V mutacijos buvo aptiktos 2 iš 2 ŽIV sergančių tiriamųjų emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio grupėje ir 1 iš 8 tiriamųjų placebo grupėje.

Atliekant klinikinį tyrimą „Partners PrEP“ serokonversijos metu tarp tiriamųjų, kurie užsikrėtė ŽIV-1 vykstant tyrimui, neaptikta ŽIV-1 variantų, ekspresuojančių K65R, K70E, M184V arba M184I. 2 iš 14 tiriamųjų, kurie turėjo ūminę ŽIV infekciją įtraukiant į tyrimą, 1 iš 5 ŽIV sergančių tiriamųjų buvo aptikta K65R mutacija tenofoviro dizoprosililio 245 mg grupėje ir 1 iš 3 ŽIV sergančių tiriamųjų aptikta M184V mutacija (siejama su atsparumu emtricitabinui) emtricitabino / tenofoviro dizoprosililio grupėje.

Klinikiniai duomenys

ŽIV-1 infekcijos gydymas: atvirame, atsitiktinių imčių klinikiniam tyrime (GS-01-934) antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais dar negydyti ŽIV-1 infekuoti suaugę pacientai, buvo gydyti emtricitabinu, tenofoviru dizoprosililiu ir efavirenzu, kurių kiekvienas skiriamas vieną kartą per parą (n = 255), arba fiksuota lamivudino ir zidovudino derinio doze, kai derinys skiriamas du kartus per

parą, o efavirenas – kartą per parą (n = 254). Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupės pacientams nuo 96 iki 144 savaitės buvo skirti emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis ir efavirenas. Pradinės atsitiktinių imčių grupių plazmos ŽIV-1 RNR (5,02 ir 5,00 log₁₀ kopijų/ml) ir CD4 kiekio (233 ir 241 ląstelių/mm³) medianos buvo panašios. Šio tyrimo pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pasiekti ir daugiau nei 48 savaites išlaikyti ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml koncentraciją. Antrinės veiksmingumo analizės po 144 savaitės įtraukė pacientų su ŽIV-1 RNR < 400 ar < 50 kopijų/ml dalį ir CD4 ląstelių kiekio pokytį, lyginant su pradiniu.

48 savaitės pirminės vertinamosios baigties duomenys parodė, kad emtricitabino, tenofoviro dizoproksilio ir efavireno derinio antivirusinis veiksmingumas didesnis, lyginant su fiksuotu lamivudino, zidovudino ir efavireno deriniu, kaip parodyta 4 lentelėje. 144 savaitės antrinės vertinamosios baigties duomenys taip pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. GS-01-934 tyrimo, kuriame antiretrovirusiniais vaistais dar negydytiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, skirtas emtricitabinas, tenofoviras dizoproksilis ir efavirenas, 48 ir 144 savaitės veiksmingumo duomenys.

	GS-01-934 48 savaičių gydymas		GS-01-934 144 savaičių gydymas	
	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis+ efavirenas	Lamivudinas+ zidovudinas+ efavirenas	Emtricitabinas+ tenofoviras dizoproksilis+ efavirenas*	Lamivudinas+ zidovudinas+ efavirenas
ŽIV-1 RNR < 400 kopijų/ml (VAPL)	84 % (206/244)	73 % (177/243)	71 % (161/227)	58 % (133/229)
p vertė	0,002**		0,004**	
% skirtumas (95 % PI)	11 % (nuo 4 % iki 19 %)		13 % (nuo 4 % iki 22 %)	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml (VAPL)	80 % (194/244)	70 % (171/243)	64 % (146/227)	56 % (130/231)
p vertė	0,021**		0,082**	
% skirtumas (95 % PI)	9 % (nuo 2 % iki 17 %)		8 % (nuo -1 % iki 17 %)	
Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu (ląstelės/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p vertė	0,002 ^a		0,089 ^a	
Skirtumas (95 % PI)	32 (nuo 9 iki 55)		41 (nuo 4 iki 79)	

* Pacientams, gydytiems emtricitabinu, tenofoviru dizoproksiliu ir efavirenu, nuo 96 iki 144 savaitės skirtas emtricitabino / tenofoviras dizoproksilis ir efavirenas.

** p vertė paremta *Cochran-Mantel-Haenszel* testu, stratifikuotu pradiniam CD4 ląstelių kiekiui.

VAPL=virusologinio atsako praradimo laikas

a: Van Eltereno testas

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (M02-418) metu 190 antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais anksčiau dar negydytų suaugusiųjų buvo gydyti vieną kartą per parą emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu derinyje su lopinaviru / ritonaviru, vartojamais vieną arba du kartus per parą. Po 48 gydymo savaičių stebėtas ŽIV-1 RNR kiekis < 50 kopijų/ml 70 % ir 64 % lopinaviro/ritonaviro grupėje atitinkamai vaistą skiriant vieną arba du kartus per parą. Vidutinis CD4 ląstelių kiekio pokytis, lyginant su pradiniu, atitinkamai buvo +185 ląstelės/mm³ ir +196 ląstelės/mm³.

Remiantis ribota klinicine patirtimi su pacientais, infekuotais ir ŽIV, ir HBV nustatyta, kad, skiriant emtricitabiną arba tenofovirą dizoproksilį kombinuotam antiretrovirusiniam ŽIV infekcijos gydymui, sumažėja HBV DNR (3 log₁₀ sumažėjimas arba, atitinkamai, nuo 4 iki 5 log₁₀ sumažėjimas) (žr. 4.4 skyrių).

Priešekspozicinė profilaktika

Atliekant tyrimą „iPrEx“ (CO-US-104-0288) vertintas emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio arba placebo poveikis 2 499 ŽIV neužsikrėtusiems vyrams (arba transseksualioms moterims), kurie lytiškai santykiauja su vyrais ir kurie laikomi esantys didelės užsikrėtimo ŽIV infekcija rizikos grupėje. Tiriamieji buvo stebimi 4 237 asmens metus. Charakteristikos tyrimo pradžioje apibendrintos 5 lentelėje.

5 lentelė. Tyrimo CO-US-104-0288 („iPrEx“) populiacija

	Placebas (n = 1 248)	Emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (n = 1 251)
Amžius (metai), vidurkis (SN)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasė, N (%)		
Juodaodžiai	97 (8)	117 (9)
Baltaodžiai	208 (17)	223 (18)
Maišytos rasės asmenys / kiti	878 (70)	849 (68)
Azijiečiai	65 (5)	62 (5)
Ispanijos / Lotynų Amerikos etninės kilmės, N (%)	906 (73)	900 (72)
Lytiniai rizikos veiksniai per atrankos laikotarpį		
Partnerių per paskutines 12 savaitių skaičius, vidurkis (SN)	18 (43)	18 (35)
NRALA per paskutines 12 savaitių, N (%)	753 (60)	732 (59)
NRALA, kai partneris užsikrėtęs ŽIV (arba apie užsikrėtimą nežinoma) per ankstesnius 6 mėn., N (%)	1 009 (81)	992 (79)
Užsiėmė transakciniu seksu per paskutinius 6 mėn., N (%)	510 (41)	517 (41)
Žinomas partneris, su kuriuo santykiauta per paskutinius 6 mėn ir kuris buvo užsikrėtęs ŽIV, N (%)	32 (3)	23 (2)
Sifilio seroreaktyvumas, N (%)	162/1 239 (13)	164/1 240 (13)
2 tipo <i>Herpes Simplex</i> viruso infekcija serume, N (%)	430/1 243 (35)	458/1 241 (37)
Teigiamas leukocitų esterazės šlapime rezultatas, N (%)	22 (2)	23 (2)

NRALA = nesaugus receptyvinis analinis lytinis aktas

Bendrasis ir pogrupio, kuriame pranešta apie nesaugius receptyvinius analinius lytinius aktus, ŽIV serokonversijos dažnis parodytas 6 lentelėje. Atliekant atvejo kontrolinį tyrimą nustatyta, kad veiksmingumas stipriai koreliavo su gydymo režimo laikymusi, kuris buvo įvertintas pagal vaisto koncentracijos plazmoje arba ląstelėse aptikimą (7 lentelė).

6 lentelė. Veiksmingumas atliekant tyrimą CO-US-104-0288 („iPrEx“)

	Placebas	Emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis	P reikšmė ^{a,b}
mITT analizė			
Serokonversijos/N	83/1 217	48/1 224	0,002
Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI) ^b	42 % (18 %, 60 %)		
NRALA per 12 savaitių iki atrankos, mITT analizė			
Serokonversijos/N	72/753	34/732	0,0349
Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P reikšmės pagal logaritminio rango testą. NRALA p reikšmės rodo nulinę hipotezę, kad veiksmingumas skyrėsi tarp pogrupių sluoksnių (NRALA, be NRALA).

^b Santykinės rizikos sumažėjimas apskaičiuotas mITT pagal incidento serokonversiją, t. y., įvykstančią po tyrimo pradžios iki pirmojo vizito po gydymo (maždaug 1 mėnuo po paskutinio tiriamojo vaisto išdavimo).

7 lentelė. Veiksmingumas ir gydymo režimo laikymasis atliekant tyrimą CO-US-104-0288 („iPrEx“, lyginamoji atvejo kontrolinė analizė)

Kohorta	Vaisto aptikta	Vaisto neaptikta	Santykinės rizikos sumažėjimas (dvipusis 95 % PI) ^a
ŽIV užsikrėtę tiriamieji	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %, 99 %)
ŽIV neužsikrėtę tiriamieji, įtraukti į lyginamąją kontrolinę analizę	63 (44 %)	81 (56 %)	–

^a Santykinės rizikos sumažėjimas apskaičiuotas pagal incidento (po tyrimo pradžios) serokonversiją iš dvigubai koduoto gydymo laikotarpio ir per 8 savaitių trukmės stebėjimo laikotarpį. Buvo vertinami tik tiriamųjų, atsitiktiniu būdu priskirtų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupei, mėginiai siekiant nustatyti, ar juose yra aptinkama tenofoviro dizoproksilio-DP koncentracija plazmoje arba ląstelėse.

Atliekant klinikinį tyrimą „Partners PrEP“ (CO-US-104-0380) vertintas emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio, tenofoviro dizoproksilio 245 mg arba placebo poveikis 4 758 ŽIV neužsikrėtusiems tiriamiesiems iš Kenijos arba Ugandos, esančius heteroseksualiose porose, kuriose vienas iš partnerių užsikrėtęs ŽIV. Tiriamieji stebėti 7 830 asmens metų. Charakteristikos tyrimo pradžioje apibendrintos 8 lentelėje.

8 lentelė. Tyrimo CO-US-104-0380 („Partners PrEP“) populiacija

	Placebas (n = 1 584)	Tenofoviras dizoproksilis 245 mg (n = 1 584)	Emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (n = 1 579)
Amžius (metai), mediana (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Lytis, N (%)			
Vyras	963 (61)	986 (62)	1 013 (64)
Moteris	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Pagrindinės porų charakteristikos, N (%) arba mediana (Q1, Q3)			
Susituokę su tyrimo partneriu	1 552 (98)	1 543 (97)	1 540 (98)
Metai, pragyventi su tyrimo partneriu	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Metai, kuriuos žinoma apie vieno iš asmenų užsikrėtimą ŽIV	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

ŽIV serokonversijos dažnis parodytas 9 lentelėje. ŽIV-1 serokonversijos dažnis vyrams buvo 0,24/100 asmens metų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio ekspozicijos, o ŽIV-1 serokonversijos dažnis moterims buvo 0,95/100 asmens metų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio ekspozicijos. Veiksmingumas stipriai koreliavo su gydymo režimo laikymusi, kuris įvertintas pagal vaisto koncentracijos plazmoje arba ląstelėse aptikimą, ir jis buvo didesnis tarp papildomo tyrimo dalyvių, kurie buvo aktyviai konsultuojami dėl režimo laikymosi, kaip parodyta 10 lentelėje.

9 lentelė. Veiksmingumas atliekant tyrimą CO-US-104-0380 („Partners PrEP“)

	Placebas	Tenofoviras dizoproksilis 245 mg	Emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis
Serokonversijos/N^a	52/1 578	17/1 579	13/1 576
Dažnis per 100 asmens metų (95 % PI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	–	67 % (44 %, 81 %)	75 % (55 %, 87 %)

^a Santykinės rizikos sumažėjimas apskaičiuotas mITT pagal incidento (po tyrimo pradžios) serokonversiją. Palygintos veikliųjų tiriamųjų preparatų vartojusių asmenų ir placebo grupės.

10 lentelė. Veiksmingumas ir gydymo režimo laikymasis atliekant tyrimą CO-US-104-0380 („Partners PrEP“)

Tiriamąo vaisto kiekis	Mėginių, kuriuose aptikta tenofoviro/visų mėginių skaičius (%)		Apsaugos nuo ŽIV-1 numatoma rizika: Tenofoviro aptikimas, palyginti su neaptikimu	
	Atvejais	Kohorta	Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	p reikšmė
FTC / tenofoviro dizoproksilio grupė ^a	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %, 98 %)	0,002
Tenofoviro dizoproksilio grupė ^a	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %, 95 %)	< 0,001
Režimo laikymosi papildomas tyrimas	Režimo laikymosi subtyrimo dalyviai ^b		Santykinės rizikos sumažėjimas (95 % PI)	p reikšmė
	Placebas	Tenofoviras dizoproksilis 245 mg kartu su emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu		
Serolnversijos/N ^b	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %, 100 %)	< 0,001

^a „Atvejais“ = asmuo, kuriam vyksta ŽIV serokonversija; „Kohorta“ - po 100 atsitiktinai atrinktų tiriamųjų iš tenofoviro dizoproksilio 245 mg bei emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio grupių. Buvo vertinti tiriamųjų, atsitiktine tvarka priskirtų tenofoviro dizoproksilio 245 mg arba emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupei, tik atvejo arba kohortos mėginiai siekiant nustatyti, ar juose yra aptinkama tenofoviro koncentracija plazmoje.

^b Papildomo tyrimo dalyviai buvo aktyviai stebimi dėl režimo laikymosi, pvz., atliekant neplanuotus vizitus namuose ir skaičiuojant tabletes, bei konsultuojami, kad geriau laikytųsi gydymo režimo vartojant tiriamąjį preparatą.

Vaikų populiacija

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams neištirti.

ŽIV-1 infekcijos gydymas vaikų populiacijoje

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio klinikinių tyrimų ŽIV-1 infekuotų vaikų populiacijai neatlikta.

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio klinikinis veiksmingumas ir saugumas nustatyti pagal tyrimus, atliktus emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį skiriant kaip atskirus vaistus.

Emtricitabino tyrimai

Dauguma emtricitabiną vartojusių vyresnių kaip 4 mėnesių pacientų kūdikių ir vaikų pasiekė arba išlaikė visišką ŽIV-1 RNR slopinimą plazmoje 48 savaites (89 % pasiekė ≤ 400 kopijų/ml vertę, 77 % pasiekė ≤ 50 kopijų/ml vertę).

Tenofoviro dizoproksilio tyrimai

Tyrimo GS-US-104-0321 metu 87 ŽIV-1 infekuoti anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų 48 savaites buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu (n = 45) arba placebo (n = 42), kartu taikant optimizuoto foninio gydymo (OFG) režimą. Dėl tyrimo apribojimų tenofoviro dizoproksilio nauda, palyginti su placebo, pagal ŽIV-1 RNR koncentraciją plazmoje po 24 savaičių nustatyta nebuvo. Tačiau paauglių populiacijai tikėtina nauda, remiantis suaugusiųjų duomenų ekstrapoliacija ir palyginamaisiais farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyriuje).

Pacientų, gydytų tenofoviru dizoproksiliu arba placebo, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo $-1,004$ ir $-0,809$, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis buvo $-0,866$ ir $-0,584$. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaigoje) tenofoviro dizoproksilio ir placebo grupėse juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo $-0,215$ ir $-0,165$, viso kūno KMT Z rodiklis buvo $-0,254$ bei $-0,179$. Vidutinis KMT tankio didėjimo greitis tenofoviro dizoproksilio grupėje buvo mažesnis nei placebo grupėje.

48 savaitę šešioms tenofoviro dizoprosilio grupės paaugliams ir vienam placebo grupės paaugliui nustatytas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (apibrėžiamas kaip sumažėjimas > 4 %). 28 pacientams, vartojusiems tenofovirą dizoprosilį 96 gydymo savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo $-0,341$, vertinant visą kūną $-0,458$.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 97 anksčiau gydytiems pacientams nuo 2 iki < 12 metų, kuriems taikant gydymo režimus, kurių sudėtyje buvo stavudino arba zidovudino, nustatytas stabilus virusų slopinimas, atsitiktinių imčių būdu buvo skirta vietoj stavudino arba zidovudino vartoti tenofovirą dizoprosilį (n = 48) arba toliau taikyti ankstesnį gydymo režimą (n = 49) 48 savaites. 48 savaitę 83 % tenofoviro dizoprosilio gydymo grupės pacientų ir 92 % gydymo stavudinu arba zidovudinu grupės pacientų nustatyta < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija. Pacientų, išlaikiusių < 400 kopijų/ml vertę 48 savaitę, dalies skirtumą daugiausiai lėmė tai, kad tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje daugiau pacientų buvo nutrauktas gydymas. Neįtraukus trūkstamų duomenų, 48 savaitę < 400 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija nustatyta 91 % tenofoviro dizoprosilio gydymo grupės pacientų ir 94 % stavudino arba zidovudino gydymo grupės pacientų.

Pranešta apie pacientams vaikams sumažėjusį KMT. Pacientų, gydytų tenofoviru dizoprosiliu arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis buvo atitinkamai $-1,034$ ir $-0,498$, vidutinis viso kūno KMT Z rodiklis – atitinkamai $-0,471$ ir $-0,386$. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (atsitiktinės atrankos fazės pabaigoje) tenofoviro dizoprosilio ir stavudino arba zidovudino grupėje juosmeninės stuburo dalies KMT Z rodiklis atitinkamai buvo $-0,032$ ir $-0,087$, viso kūno KMT Z rodiklis buvo $-0,184$ bei $-0,027$. Vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų atsistatymo greitis 48 savaitę tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje ir stavudino arba zidovudino gydymo grupėje buvo panašus. Vidutinis viso kūno kaulų tankio didėjimo greitis tenofoviro dizoprosilio gydymo grupėje buvo mažesnis nei stavudino arba zidovudino gydymo grupėje. Vienam tenofoviru dizoprosiliu gydytam tiriamajam 48 savaitę nustatytas reikšmingas (> 4 %) juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas, tokio sumažėjimo stavudino arba zidovudino grupėje nenustatyta nė vienam tiriamajam. 64 tiriamiesiems, tenofoviru dizoprosiliu gydytiems 96 savaites, KMT Z rodikliai vertinant juosmeninę stuburo dalį sumažėjo $-0,012$; vertinant visą kūną $-0,338$. KMT Z rodikliai pagal ūgį ir kūno masę koreguoti nebuvo.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofoviru dizoprosiliu gydytų pacientų vaikų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoprosilio vartojimą nutraukė (tenofoviro dizoprosilio vartojimo mediana buvo 331 savaitę).

Priešekspozicinė profilaktika vaikų populiacijoje

Manoma, kad emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio saugumas ir veiksmingumas jo skiriant priešekspozicinei profilaktikai paaugliams, kurie laikosi kasdienio vartojimo nurodymų, yra panašūs kaip ir suaugusiųjų, besilaikančių tokių pačių nurodymų. Poveikio inkstams ir kaulams tikimybė, paaugliams ilgą laiką vartojant emtricitabiną / tenofovirą dizoprosilį priešekspozicinei profilaktikai, nėra aiški (žr. 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Vienos emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio fiksuoto derinio plėvele dengtos tabletės biologinis ekvivalentiškumas vienai emtricitabino 200 mg kietai kapsulei ir vienai tenofoviro dizoprosilio 245 mg plėvele dengtai tabletei buvo nustatytas po vienkartinės dozės vartojimo nevalgiusiems sveikiems asmenims. Sveikiems asmenims išgėrus emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio, emtricitabinas ir tenofoviras dizoprosilis greitai rezorbuojami ir tenofoviras dizoprosilis verčiamas tenofoviru. Maksimali emtricitabino ir tenofoviro koncentracija kraujo serume susidaro per 0,5–3 valandas išgėrus dozę nevalgius. Jeigu emtricitabinas / tenofoviras dizoprosilis vartojamas su maistu, maksimali tenofoviro koncentracija serume susidaro maždaug trimis ketvirčiais valandos vėliau. Vartojant tenofovirą kartu su riebiu ar lengvu maistu, lyginant su jo vartojimu nevalgius, maždaug

35 % padidėja AUC ir 15 % C_{max} . Optimaliai tenofoviro rezorbcijai pasiekti rekomenduojama, jei įmanoma, emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną emtricitabino ir tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 1,4 l/kg ir 800 ml/kg atitinkamai. Išgėrus emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio, emtricitabinas ir tenofoviras plačiai pasiskirsto organizme. *In vitro* emtricitabino sujungimas su žmogaus plazmos baltymais buvo < 4 % ir nuo koncentracijos intervale 0,02–200 µg/ml nepriklausė. Tenofoviro susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01–25 µg/ml.

Biotransformacija

Emtricitabinas metabolizuojamas ribotai. Emtricitabino biotransformacija apima tiolio grupės oksidaciją iki 3'-sulfoksido diastereomerų (maždaug 9 % dozės) ir konjugaciją su gliukurono rūgštimi, susidarant 2'-O-gliukuronidui (maždaug 4 % dozės). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, nei emtricitabinas, nei tenofoviras *in vitro* neslopina vaistinių preparatų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent vienas svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistinių preparatų biotransformacijoje. Taip pat emtricitabinas neslopina fermento uridino-5'-difosfogliukuroniltransferazės, atsakingo už gliukuronizaciją.

Eliminacija

Emtricitabinas daugiausiai šalinamas pro inkstus su šlapimu (maždaug 86 % vartotos dozės) ir su išmatomis (maždaug 14 % dozės). Trylika procentų emtricitabino dozės randama šlapime trijų metabolitų pavidalu. Sisteminis vidutinis emtricitabino klirensas yra 307 ml/min. Išgerto emtricitabino pusinės eliminacijos periodas yra apie 10 valandų.

Tenofoviras yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Suleidus jo į veną, maždaug 70–80 % nepakitusio tenofoviro išsiskiria su šlapimu. Tiriamas tenofoviro klirensas yra vidutiniškai maždaug 307 ml/min. Apskaičiuota, kad inkstų klirensas yra maždaug 210 ml/min., kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą atlieka aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 12–18 valandų.

Senyvi pacientai

Emtricitabino ar tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetikos tyrimai su senyvais asmenimis (vyresniais nei 65 metų amžiaus) atlikti nebuvo.

Lytis

Emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika vyriškos ir moteriškos lyties asmenims panaši.

Etninė grupė

Jokių kliniškai svarbių emtricitabino farmakokinetikos skirtumų dėl etninės grupės nenustatyta. Tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimų vaikams ir paaugliams (iki 18 metų amžiaus) neatlikta. Tenofoviro farmakokinetikos pokyčiai esant pusiausvyrinei apykaitai įvertinti 8 ŽIV-1 infekuotiems pacientams paaugliams (nuo 12 iki <18 metų amžiaus), kurių kūno svoris

≥ 35 kg, ir 23 ŽIV-1 infekuotiems vaikams, kurių amžius nuo 2 iki < 12 metų. Tenofoviro ekspozicija, nustatyta šiems pacientams vaikams per burną vartojus 245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno svorio tenofoviro dizoproksilio dozes per parą iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši, kaip ir ekspozicija suaugusiųjų, vartojusių 245 mg tenofoviro dizoproksilio vieną kartą per parą dozes, organizmuose. Tenofoviro dizoproksilio farmakokinetikos tyrimų jaunesniems kaip 2 metų vaikams neatlikta. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika kūdikiams, vaikams ir paaugliams (nuo 4 mėnesių iki 18 metų amžiaus) yra panaši, kaip ir suaugusiesiems.

Remiantis tuo, kad ŽIV-1 infekuotų paauglių ir suaugusiųjų emtricitabino ir tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) ekspozicija yra panaši, ir tuo, kad ŽIV-1 infekuotų ir neinfekuotų suaugusiųjų emtricitabino ir tenofoviro ekspozicija yra panaši, manoma, kad ŽIV-1 infekuotų ir neinfekuotų paauglių emtricitabino ir tenofoviro farmakokinetika yra panaši.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kartu vartojamų atskirų emtricitabino ir tenofoviro preparatų arba fiksuotos dozės derinio farmakokinetikos duomenų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, yra nedaug. Farmakokinetiniai duomenys buvo daugiausia nustatyti skiriant vienkartinės emtricitabino 200 mg arba tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozes ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems, sergantiems įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu. Inkstų funkcijos sutrikimo laipsnis buvo nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (KrKl) (normali inkstų funkcija KrKl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 50-79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 30-49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimas – KrKl = 10-29 ml/min.).

Vidutinė emtricitabino vaistinio preparato ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 12 (25 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 20 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 25 (23 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 34 (6 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai. Vidutinė tenofoviro vaistinio preparato ekspozicija (% CV) padidėjo nuo 2 185 (12 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija normali, iki 3 064 (30 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su lengvu, iki 6 009 (42 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ su vidutiniu ir iki 15 985 (45 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tiriamiesiems su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu atitinkamai.

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio skyrimas didesniais laiko intervalais ŽIV-1 infekuotiems pacientams, sergantiems vidutinio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, gali sąlygoti didesnę maksimalią koncentraciją plazmoje ir mažesnę C_{min} , lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Tiriamiesiems, sergantiems galutiniu inkstų nepakankamumu (GIN), kuriems reikalinga hemodializė, tarp dializių tenofoviro vaistinio preparato ekspozicija po 72 valandų labai padidėja iki 53 (19 %) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabinui ir per 48 valandas iki 42 857 (29 %) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovirui.

Siekiant įvertinti tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino saugumą, antivirusinį poveikį bei farmakokinetiką, buvo atliktas nedidelis klinikinis tyrimas ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems pasireiškė inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientų pogrupyje, kuriame pradinis kreatinino klirensas buvo 50–60 ml/min. ir kuriems vaistinio preparato vartojo vieną kartą per parą, tenofoviro ekspozicija sustiprėjo 2–4 kartus ir pablogėjo inkstų funkcija.

Emtricitabino ir tenofoviro (skiriamo tenofoviro dizoproksilio pavidalu) farmakokinetika pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neištirta. Duomenų nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio farmakokinetika tiriamiesiems, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, tirta nebuvo.

Emtricitabino farmakokinetika neinfekuotiems HBV asmenims, sergantiems įvairaus laipsnio kepenų nepakankamumu, tirta nebuvo. Apskritai, emtricitabino farmakokinetika HBV infekuotiems asmenims buvo panaši ir sveikiems, ir ŽIV infekuotiems pacientams.

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo skirta ŽIV neinfekuotiems tiriamiesiems su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nustatyta pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims vidutinė (% CV) tenofoviro C_{\max} buvo 223 (34,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2 050 (50,8 %) ng•h/ml, tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, C_{\max} buvo 289 (46,0 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2 310 (43,5 %) ng•h/ml, o tiriamiesiems su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu C_{\max} buvo 305 (24,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2 740 (44,0 %) ng•h/ml.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Emtricitabinas

Įprastų emtricitabino farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tenofoviras dizoproksilis

Įprastų tenofoviro dizoproksilio farmakologinio saugumo iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu KMT (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunosms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspoziciją pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

Genotoksiškumo tyrimais nustatytas poveikis atliekant pelių limfomos tyrimą *in vitro*, neaiškus poveikis atliekant *Ames* testą su viena iš padermių ir silpnas poveikis atliekant UDS testą pirminiuose žiurkių hepatocituose. Tačiau poveikio nenustatyta atliekant *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Atliekant geriamojo vaistinio preparato kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra svarbūs.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokie poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimą, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviras dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinys

Vieno mėnesio trukmės arba trumpesni šių dviejų veikliųjų medžiagų derinio genotoksiškumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimai, lyginant su atskirų komponentų tyrimais, toksinio poveikio padidėjimo neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė (E 464)
Titano dioksidas (E 171)
Triacetinas
Briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Buteliuko pakuotė

Atidarius suvartoti per 90 dienų

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su baltu matiniu užsukamuju polipropileno dangteliu arba vaikų sunkiai atidaromu baltu matiniu polipropileno uždoriu, aliumininu sandarikliu ir silikagelio sausikliu. Pakuotėje yra 30 plėvele dengtų tablečių, sudėtinėje pakuotėje yra 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

Šalto formavimo lizdinė plokštelė su integruotu sausiklio sluoksniu vienoje pusėje ir kieta grūdinto aliuminio folija kitoje pusėje.

Pakuočių dydžiai: 30 plėvele dengtų tablečių ir dalomoji lizdinė plokštelė su 30 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Šalto formavimo lizdinė plokštelė su (OPA/ aliuminio folija/ PVC) vienoje pusėje ir kieta grūdinto aliuminio folija kitoje pusėje.

Pakuočių dydžiai: 30 plėvele dengtų tablečių ir dalomoji lizdinė plokštelė su 30 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. gruodžio 16 d.
Paskutinio perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom, 2900
Vengrija

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Airija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems gydytojams, ketinantiems skirti ir (arba) naudoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan pacientams paaugliams ŽIV-1 infekcijai gydyti arba suaugusiesiems ir paaugliams PrEP tikslais, bus pateiktas gydytojams skirtas informacinis rinkinys, į kurį įeina Preparato charakteristikų santrauka ir atitinkama toliau nurodyta informacinė brošiūra:

- informacinė brošiūra apie ŽIV ir inkstų ligas vaikams;
- PrEP informacinė brošiūra vaistus išrašantiems asmenims pavadinimu „Svarbi saugos informacija vaistus išrašantiems asmenims apie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, skirtą vartoti priešekspozicinei profilaktikai (PrEP)“;
- PrEP kontrolinis sąrašas vaistus išrašantiems asmenims;
- PrEP informacinė brošiūra asmenims rizikos grupėje pavadinimu „Svarbi informacija apie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan siekiant sumažinti užsikrėtimo žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija riziką“;
- PrEP priminimo kortelė.

Informacinė brošiūra apie ŽIV ir inkstų ligas vaikams:

Informacinėse brošiūrose apie ŽIV ir inkstų ligas vaikams turi būti pateikiama ši pagrindinė informacija:

- Kad pacientams vaikams gydyti taikytinas daugiadalykis metodas.
- Kad ŽIV užkrėstiems pacientams vaikams padidėja inkstų ligos rizika, susijusi su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, pvz., Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, vartojimu.
- Kad pacientams vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti nerekomenduojama.
- Kad reikia vengti skirti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kartu su nefrotoksinais vaistinėmis preparatais arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistinėmis preparatais, inkstų funkciją reikia atidžiai stebėti pagal rekomenduojamą grafiką.
- Kad prieš pradėdant gydymą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, reikia įvertinti pacientų vaikų pradinę inkstų funkciją.
- Reguliaraus inkstų funkcijos stebėjimo svarba gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan metu.
- Rekomenduojamas inkstų funkcijos stebėjimo grafikas, atsižvelgiant į papildomus inkstų funkcijos sutrikimo buvimo ar nebuvimo rizikos veiksnius.
- Kad bet kuriam tenofoviro dizoproksiliu gydomam pacientui vaikui patvirtinus $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l) fosfatų kiekį serume, reikia per vieną savaitę pakartotinai įvertinti inkstų funkciją. Aptikus arba įtarus inkstų pokyčių, reikia kreiptis į nefrologą dėl galimo gydymo Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nutraukimo.
- Kad dėl Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali sumažėti KMT ir kad su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan susijusių KMT pokyčių įtaka pacientų vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir būsimų kaulų lūžių rizikai šiuo metu nėra aiški.
- Kad aptikus arba įtarus kaulų pokyčių, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą.

PrEP informacinė brošiūra vaistus išrašantiems asmenims:

- Priminimas apie svarbiausią saugos informaciją, susijusią su Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimu PrEP
- Priminimas apie veiksnius, padedančius atpažinti asmenis, esančius didelės užsikrėtimo ŽIV-1 rizikos grupėje

- Priminimas apie ŽIV-1 atsparumo vaistams atsiradimą ŽIV-1 užsikrėtusiems, bet nediagnozuotiems asmenims
- Suteikiama saugumo informacijos dėl gydymo režimo laikymosi, tyrimosi dėl ŽIV, inkstų, kaulų ir HBV infekcijos.

PrEP kontrolinis sąrašas vaistus išrašantiems asmenims:

- Priminimai apie ištyrimą/ konsultacijas per pirmąjį ir vėlesnius vizitus.

PrEP informacinė brošiūra rizikos grupėje esančiam asmeniui (jį turi duoti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas):

- Priminimai, ką asmuo turi žinoti prieš pradėdamas vartoti ir vartodamas Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, kad sumažintų užsikrėtimo ŽIV infekcija riziką
- Priminimas apie griežto rekomenduojamo dozavimo režimo laikymosi svarbą
- Suteikia informacijos, kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
- Suteikia informacijos apie galimą šalutinį poveikį
- Suteikia informacijos, kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

PrEP priminimo kortelė rizikos grupėje esančiam asmeniui (jį turi duoti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas)

- Priminimai laikytis dozavimo tvarkaraščio
- Priminimas atvykti suplanuotiems vizitams gydymo įstaigose.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ (LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IR BUTELIUKŲ) BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg / 245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Buteliuko pakuotės

30 plėvele dengtų tablečių

Lizdinių plokštelių pakuotės

30 plėvele dengtų tablečių

30 x 1 plėvele dengta tabletė (dalomoji pakuotė)

90 x 1 plėvele dengta tabletė (dalomoji pakuotė)

100 x 1 plėvele dengta tabletė (dalomoji pakuotė)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

< tik ant dėžutės >

Atidarymo data:

Buteliuko pakuotė: Atidarius suvartoti per 90 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Tik ant išorinės dėžutės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:

SN:

NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg / 245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 buteliukų pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Atidarius suvartoti per 90 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1133/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg / 245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

Sudėtinės pakuotės komponentas atskirai neparduodamas.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

<tik ant dėžutės>

Atidarymo data:

Atidarius suvartoti per 90 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1133/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg / 245 mg plėvele dengtos tabletės
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vartoti per burną

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg plėvele dengtos tabletės

emtricitabinas, tenofoviras dizoproksilis
(*emtricitabinum, tenofovirum disoproxilum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir kam jis vartojamas

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos – *emtricitabinas* ir *tenofoviras dizoproksilis*. Abi šios veikliosios medžiagos yra *antiretrovirusiniai* vaistai, vartojami ŽIV infekcijai gydyti. Emtricitabinas yra *nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, o tenofoviras – *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*. Tačiau paprastai abu yra žinomi kaip NATI ir veikia trikdydami normalią fermento (atvirkštinės transkriptazės), kuris yra būtinas viruso reproduktivumui, veiklą.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan skiriamas 1-ojo tipo žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV-1) infekcijai suaugusiems gydyti.**
- **Jis taip pat skiriamas ŽIV infekcijai gydyti nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus ne mažiau kaip 35 kg sveriantiems paaugliams, jau vartojusiems kitų vaistų nuo ŽIV, kurie nebėra veiksmingi arba sukėlė šalutinį poveikį.**
 - ŽIV infekcijai gydyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan visuomet turi būti vartojamas derinyje su kitais vaistais.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan galima vartoti vietoj atskirai vartotų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio tokiomis pat dozėmis.

Žmonės, kurie užsikrėtę ŽIV, vis dar gali užkrėsti ŽIV kitus žmones net ir vartodami šį vaistą, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Šis vaistas neišgydo ŽIV infekcijos. Vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan taip pat vartojamas siekiant sumažinti užsikrėtimo ŽIV-1 infekcija riziką suaugusiesiems ir nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg, kai vartojamas kasdien kartu taikant saugesnių lytinių santykių praktikas:**
 Atsargumo priemonių siekiant apsisaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV infekcija pateikiamas 2 skyriuje.

2. Kas žinotina prieš vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan negalima vartoti ŽIV gydyti arba užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti, jeigu yra alergija emtricitabinui, tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ **Jeigu taip yra, nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Prieš vartodami Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan siekdami sumažinti užsikrėtimo ŽIV riziką:

Šis vaistas gali tik padėti sumažinti užsikrėtimo ŽIV riziką prieš užsikrečiant.

- **Prieš pradėdami vartoti šį vaistą siekdami sumažinti užsikrėtimo ŽIV riziką, turite būti neužsikrėtęs ŽIV.** Turite išsirtinti ir įsitikinti, kad nesate užsikrėtę ŽIV infekcija. Nevartokite šio vaisto siekdami sumažinti užsikrėtimo riziką, kol nėra patvirtinta, kad nesate užsikrėtę ŽIV. ŽIV užsikrėtę asmenys turi vartoti šį vaistą kartu su kitais vaistais.
- **Daug ŽIV tyrimų gali neaptikti nesenos infekcijos.** Jei pasireiškia į gripą panaši liga, tai gali reikšti, kad neseniai užsikrėtėte ŽIV. ŽIV infekcijos požymiai gali būti:
 - nuovargis;
 - karščiavimas;
 - sąnarių ar raumenų skausmas;
 - galvos skausmas;
 - vėmimas arba viduriavimas;
 - bėrimas;
 - prakaitavimas naktį;
 - padidėję kaklo arba kirkšnių limfmazgiai.
 → **Praneškite gydytojui apie bet kokią į gripą panašią ligą** – tiek mėnesį prieš pradėdant vartoti šį vaistą, tiek bet kuriuo metu vartojant šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartodami Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan siekdami sumažinti užsikrėtimo ŽIV riziką:

- Vartokite šį vaistą kasdien, **kad sumažintumėte užsikrėtimo riziką, ne tik, kai manote, kad Jums kilo rizika užsikrėsti ŽIV infekcija.** Nepraleiskite nė vienos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozės ir nenustokite jo vartoti. Praleidus dozę gali padidėti rizika užsikrėsti ŽIV.
- Reguliariai tirkėtės dėl ŽIV.
- Jei manote, kad galėjote užsikrėsti ŽIV, nedelsdami pasakykite tai gydytojui. Jis gali atlikti daugiau tyrimų siekdamas įsitikinti, kad vis dar nesate užsikrėtęs ŽIV.

- **Vien vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gali neužtekti siekiant apsisaugoti nuo ŽIV.**
 - Visada užsiimkite saugiais lytiniais santykiais. Naudokite prezervatyvus, kad sumažintumėte kontaktą su sperma, makšties skysčiais ir krauju.
 - Nesidalykite asmeniniais daiktais, ant kurių gali būti kraujo ar kūno skysčių, pvz., dantų šepetėliais ar skustuvų peiliukais.
 - Nesidalykite adatomis bei kita injekcijų ir vaistų bei narkotikų įranga ir nenaudokite jų pakartotinai.
 - Išsitirkite dėl kitų lytiniu būdu plintančių infekcijų, pvz., sifilio ir gonorėjos. Dėl šių infekcijų lengviau užsikrėsti ŽIV.

Jei turite daugiau klausimų, kaip apsisaugoti nuo ŽIV ar neužkrėsti ŽIV kitų žmonių, kreipkitės į gydytoją.

Vartojant Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ŽIV gydyti arba sumažinti užsikrėtimo ŽIV riziką:

- **Emtricitabinas / tenofovirus dizoprosilis gali pakenkti inkstams.** Prieš pradėdamas gydymą ir gydymo metu gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai įvertinti. Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo inkstų ligas, pasakykite apie tai gydytojui. Vaisto negalima skirti paaugliams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi, gydytojas gali patarti nustoti vartoti emtricitabiną / tenofovirą dizoprosilį arba, jeigu jau sergate ŽIV, vartoti emtricitabiną / tenofovirą dizoprosilį rečiau. Emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio vartoti nerekomenduojama, jei sergate sunkia inkstų liga arba Jums taikoma dializė.
- **Poveikis kaulams** (kuris pasireiškia nuolatinio ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofovirus dizoprosilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas nuo ŽIV tenofoviru dizoprosiliu kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoprosilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikei kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Pasakykite gydytojui, jei žinote, kad Jums yra osteoporozė. Osteoporoze sergantiems pacientams kaulų lūžių rizika yra didesnė.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kurie taip pat serga kepenų ligomis (tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ir C), gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnė rizika sunkioms ir net mirtinoms kepenų komplikacijoms išsivystyti. Jeigu sergate hepatitu B arba C, gydytojas atidžiai parinks Jums geriausią gydymo režimą.
- **Sužinokite, ar nesate užsikrėtę hepatito B virusu (HBV)** prieš pradėdami vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Jeigu sergate HBV infekcija, yra didelė kepenų sutrikimų rizika, nustojus vartoti emtricitabiną / tenofovirą dizoprosilį, nepriklausomai nuo to, ar sergate ir ŽIV. Svarbu, kad nenustotumėte vartoti emtricitabino / tenofoviro dizoprosilio, nepasitarę su gydytoju: žr. 3 skyriuje poskyrį „*Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*“.
- **Jeigu Jūs esate vyresnis kaip 65 metų,** pasakykite apie tai gydytojui. Emtricitabinas / tenofovirus dizoprosilis nebuvo tirtas vyresniems kaip 65 metų pacientams.

- **Jeigu netoleruojate laktozės** (žr. „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra laktozės“ toliau šiame skyriuje), pasakykite apie tai gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan negalima vartoti vaikams, jaunesniems kaip 12 metų .

Kiti vaistai ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartoti negalima, jeigu jau vartojate kitus vaistus, kurių sudėtyje yra šio vaisto komponentų (emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio) arba kitus priešvirusinius vaistus, kurių sudėtyje yra tenofoviro alafenamido, lamivudino ar adefoviro dipivoksilio.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimas kartu su kitais vaistais, galinčiais pakenkti inkstams: ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių vaistų, įskaitant

- aminoglikozidus (bakterinei infekcijai gydyti);
- amfotericiną B (grybelinei infekcijai gydyti);
- foskarnetą (virusinei infekcijai gydyti);
- ganciklovirą (virusinei infekcijai gydyti);
- pentamidiną (infekcijoms gydyti);
- vankomiciną (bakterinei infekcijai gydyti);
- interleukiną-2 (vėžiui gydyti);
- cidofovirą (virusinei infekcijai gydyti);
- nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).

Jeigu ŽIV infekcijai gydyti vartojate kitą antivirusinį vaistą, vadinamą proteazės inhibitoriumi, gydytojas gali nurodyti atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų atidžiai stebėti Jūsų inkstų funkciją.

Taip pat svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimas kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino (skirto ŽIV infekcijai gydyti): vartojant emtricitabiną / tenofovirą dizoproksilį kartu su kitais antivirusiniais vaistais, kurių sudėtyje yra didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo paminėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukelia mirtį, kartu vartojant vaistus, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvartys, ar jis Jus gydys tenofoviro ir didanozino deriniais.

→ **Pasakykite gydytojui**, jei vartojate bet kurį iš šių vaistų. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimas su maistu ir gėrimais

- Jeigu įmanoma, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan turėtų būti vartojamas su maistu.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jei Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojote nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi.

Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan gydomoms moterims negalima žindyti kūdikių.** Tai būtina dėl to, kad veikliosios šio vaisto medžiagos patenka į moters pieną.
- Jeigu Jūs esate ŽIV infekuota moteris, rekomenduojama nežindyti kūdikio, kad neperduotumėte viruso kūdikiui per pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Emtricitabinas / tenofovirus dizoproksilis gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant šį vaistą Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti** ir naudoti jokių įrankių ar valdyti mechanizmų.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozė ŽIV gydyti yra:

- **Suaugusiesiems:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.
- **Nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.

Rekomenduojama Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozė užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti yra:

- **Suaugusiesiems:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.
- **Nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 35 kg:** po vieną tabletę per parą, jeigu įmanoma, su maistu.

Jeigu Jums sunku nuryti, šaukšto galu galite atsargiai sutraiškyti tabletę. Miltelius sumaišykite su maždaug 100 ml (puse stiklinės) vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsiant išgerkite.

- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduojamą vaisto dozę.** Taip bus užtikrinamas visiškas vaisto efektyvumas ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip liepė gydytojas.
- **Jei Jums gydoma ŽIV infekcija,** Jūsų gydytojas skirs Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Prašome perskaityti kitų antiretrovirusinių vaistų pakuočių lapelius, kuriuose bus nurodyta, kaip juos vartoti.
- **Jeigu esate suaugęs asmuo, vartojantis šį vaistą užsikrėtimo ŽIV rizikai sumažinti,** vartokite šį vaistą kasdien, ne tik tada, kai manote, kad galėjote užsikrėsti ŽIV infekcija.

Kreipkitės į gydytoją, jeigu turite klausimų apie tai, kaip galėtumėte apsisaugoti nuo užsikrėtimo ŽIV arba kaip apsisaugoti nuo ŽIV perdavimo kitiems žmonėms.

Ka daryti pavartojus per didelę Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte didesnę už rekomenduojamą Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozę, pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią liginės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką arba pakuotę, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus vartojote.

Pamiršus pavartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Svarbu nepraleisti nė vienos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan dozės.

- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote nepraėjus 12 valandų** nuo įprastinio Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimo laiko, kuo greičiau išgerkite tabletę, pageidautina su maistu. Tada vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **Jeigu praleistą dozę pastebėjote praėjus 12 ar daugiau valandų** nuo įprastinio Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vartojimo laiko, praleistosios dozės nevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu metu, pageidautina su maistu.

Jeigu vėmėte nepraėjus 1 valandai po Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan suvartojimo, išgerkite kitą tabletę. Jeigu vėmėte praėjus daugiau nei 1 valandai po vaisto vartojimo, kitos tabletės gerti nereikia.

Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Jeigu vartojate Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ŽIV infekcijai gydyti,** nustojus vartoti tabletes gali sumažėti ŽIV gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.
- **Jei vartojate šį vaistą norėdami sumažinti užsikrėtimo ŽIV riziką,** nenustokite vartoti šio vaisto ir nepraleiskite nė vienos dozės. Nustojus vartoti šį vaistą arba praleidus dozę gali padidėti užsikrėtimo ŽIV infekcija rizika.
 - **Nenustokite vartoti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan prieš tai nepasitarę su gydytoju.**
- **Jeigu sergate hepatitu B,** labai svarbu nenutraukti gydymo Emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan nepasitarus su gydytoju. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Nerekomenduojama nutraukti gydymo pacientams, kuriems yra toli pažengusi kepenų liga ar cirozė, nes dėl to gali paūmėti hepatitas, o tai gali būti pavojinga gyvybei.
 - **Nedelsdami pasakykite gydytojui** apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis:

- **Laktacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) – tai retas, bet galintis kelti pavojų gyvybei šalutinis poveikis. Laktacidozė dažniau pasireiškia moterims, ypač jei jos turi antsvorio, ir kepenų ligomis sergantiems žmonėms. Toliau išvardinti požymiai gali būti laktacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas;
 - mieguistumas;
 - pykinimas, vėmimas;

- pilvo skausmas.
- **Jeigu manote, kad Jums gali būti laktacidozė, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

- **Bet kokie uždegimo arba infekcijos požymiai.** Tam tikriems pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir kuriems anksčiau buvo oportunistinių infekcijų (infekcijų, kuriomis serga silpną imuninę sistemą turintys žmonės), greitai po ŽIV infekcijos gydymo pradžios gali pasireikšti ankstesnių infekcijų požymių ir uždegimo simptomų. Manoma, kad šių simptomų pasireiškia dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, dėl kurio organizmas gali kovoti su infekcijomis, kuriomis galėjo būti sergama be akivaizdžių simptomų.
 - **Autoimuninių sutrikimų,** kai imuninė sistema atakuoja sveikus kūno audinius, taip pat gali pasireikšti pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti. Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Stebėkite, ar neišsivystė infekcijos požymių arba kitų simptomų, pvz.:
 - raumenų silpnumas;
 - silpnumas, prasidedantis plaštakose ir pėdose ir plintantis į liemenį;
 - palpitacijos, drebulys arba padidėjęs aktyvumas.
- **Pastebėję šiuos arba bet kokius kitus uždegimo arba infekcijos simptomus, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

Galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas, vėmimas, pykinimas;
- galvos svaigimas, galvos skausmas;
- bėrimas;
- silpnumo jausmas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje;
- padidėjusį kreatinkinazės aktyvumą.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- skausmas, pilvo skausmas;
- miego sutrikimas, nenormalūs sapnai;
- virškinimo sutrikimai, pasireiškiantys diskomfortu po valgio, išsipūtimo jausmu, pilvo pūtimu;
- bėrimas (įskaitant raudonas dėmeles ar spuogelius, kartais su pūslelėmis ir odos pabrinkimu), kas gali rodyti alerginę reakciją, niežulys, odos spalvos pokyčiai, įskaitant odos patamsėjimą lopais;
- kitos alerginės reakcijos: švokščiantis alsavimas, patinimas ar apsvaigimas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį leukocitų kiekį kraujyje (sumažėjus leukocitų kiekiui kraujyje Jūs galite tapti imlesnis infekcijai);
- padidėjusį trigliceridų (riebiųjų rūgščių) kiekį, tulžies pigmentų ar cukraus kiekį kraujyje;
- kepenų ar kasos sutrikimus.

Nedažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo;
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas;
- anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis);
- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas, kuris gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą;
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje;
- šlapimo pokyčius.

Retas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- laktacidozė (žr. *Galimas sunkus šalutinis poveikis*);
- kepenų suriebėjimas;
- odos ar akių pageltimas, niežulys arba pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo;
- inkstų uždegimas, padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys, inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimai;
- kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius);
- nugaros skausmas, sukeltas inkstų ligos.

Su inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimais gali būti susijęs raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas.

→ **Jeigu pasireiškė arba pasunkėjo bet kuris pirmiau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas.

- **Kaulų ligos.** Vartojant kombinuotų antiretrovirusinių vaistų, pvz., emtricitabino / tenofoviro dizoproksilio, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama *kaulų nekroze* (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Ilgalaikis tokių vaistų vartojimas, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio gėrimas, labai silpna imuninė sistema ir atsivoris – tai gali būti keli iš daugelio rizikos veiksnių, dėl kurių gali išsivystyti ši liga. Kaulų nekrozės požymiai:
 - sąnarių sustingimas;
 - sąnarių (ypač klubų, kelių ir pečių) gėlimas ir skausmas;
 - pasunkėję judesiai.

→ **Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.**

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Kitas poveikis vaikams

- Vaikams, vartojantiems emtricitabino, labai dažnai pakinta odos spalva, įskaitant:
 - odos patamsėjimą lopais.
- Vaikams dažnai sumažėja raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija).
 - dėl to vaikas gali būti pavargęs arba dusti.

→ **Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, praneškite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Buteliuko pakuotė: atidarius suvartoti per 90 dienų.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** *emtricitabinas* ir *tenofoviras dizoproksilis*. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg emtricitabino ir 245 mg tenofoviro dizoproksilio (atitinka 300 mg tenofoviro dizoproksilio maleato).
- **Pagalbinės medžiagos yra** mikrokristalinė celiuliozė, mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė, raudonasis geležies oksidas (E172), bevandenis koloidinis silicio dioksidas, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sudėtyje yra laktozės“), magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, briliantinio mėlynojo FCF aliuminio dažalas (E133), geltonasis geležies oksidas (E172).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan plėvele dengtos tabletės yra žalsvos spalvos, dengtos plėvele, kapsulės formos ir iš abiejų pusių išgaubtos, jų matmenys – 19,8 x 9,00 mm, vienoje pusėje įspausta raidė M, kitoje – užrašas „ETD“.

Šis vaistas tiekiamas plastikiniuose buteliukuose su sausikliu (NEVALGYKITE SAUSIKLIO), kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių, ir sudėtinėmis pakuotėmis, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių 3 buteliukuose, kiekviename po 30 plėvele dengtų tablečių, arba lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra integruoto sausiklio, plokštelėse yra 30, 30 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių, ir lizdinėmis plokštelėmis, kuriose yra 30, 30 x 1 arba 90 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories trading as Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Airija

Medis International a.s

vyrobani zavod Bolatice, Prumyslova, -961/16, Bolatice
747 23, Āekija

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

Jeigu apie ŗi vaistą norite suŗinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgiĕ/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tĕl/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Бългapия

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tĕl/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Āeskā republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Tĕλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatris Santé
Tĕl: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.