

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna (*emtricitabinum*) un 245 mg tenofovīra disoproksila (*tenofovirum disoproxilum*) (maleāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 93,6 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši zaļas, apvalkotas, kapsulas formas, abpusēji izliektas tabletes, ar izmēriem 19,80 x 9,00 mm un iespiestu “M” vienā tabletes pusē un “ETD” — otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

HIV-1 infekcijas ārstēšana:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir indicēts kombinētai pretretrovīrusu terapijai ar HIV-1 inficētu pieaugušo ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir indicēts arī ar HIV-1 inficētu pusaudžu ārstēšanai, kuri ir rezistenti pret NRTI terapiju vai kuriem novērota toksicitāte, lietojot pirmās izvēles līdzekļus (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pirmskontakta profilakse (PKP):

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar drošāka seksa praksi pirmskontakta profilaksei, lai samazinātu HIV-1 infekcijas iegūšanas risku seksuālā kontakta ceļā pieaugušajiem un pusaudžiem ar augstu risku (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošana jāuzsāk HIV infekcijas ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

HIV ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg: viena tablete reizi dienā.

HIV profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg: viena tablete reizi dienā.

Ja terapija ar kādu no Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan sastāvdaļām jāpārtrauc vai nepieciešama devas pielāgošana, ir pieejami atsevišķi emtricitabīna un tenofovīra disoproksila preparāti HIV–1 infekcijas ārstēšanai. Lūdzu skatīt šo zāļu aprakstus.

Ja emtricitabīna/tenofovīra disoproksila devas lietošana ir izlaista 12 stundu laikā kopš paredzētā lietošanas laika, emtricitabīna/tenofovīra disoproksila deva jālieto, cik ātri vien iespējams, un nākamo devu lietošana jāatsāk atbilstoši parastajam plānam. Ja emtricitabīna/tenofovīra disoproksila devas lietošana ir izlaista un ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas kopš paredzētā lietošanas laika un gandrīz ir pienācis laiks nākamajai devai, deva ir jāizlaiž un nākamo devu lietošana jāatsāk atbilstoši parastajam plānam.

Ja 1 stundas laikā pēc Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas sākas vemšana, jālieto otra tablete. Ja vemšana sākas vēlāk nekā 1 stundu pēc Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas, otru devu nedrīkst lietot.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti ekskrecijas veidā caur nierēm, un indivīdiem ar nieru darbības traucējumiem palielinās emtricitabīna un tenofovīra iedarbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pieaugušie ar nieru darbības traucējumiem

Indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 80 ml/min, emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu drīkst lietot tikai tad, ja tiek uzskatīts, ka iespējamie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par iespējamiem riskiem. Skatīt 1. tabulu.

1. tabula. Ieteikumi par devām pieaugušajiem ar nieru darbības traucējumiem

	HIV–1 infekcijas ārstēšana	Pirmskontakta profilakse
Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 50–80 ml/min)	Ierobežoti klīnisko pētījumu dati pamato lietošanu vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Ierobežoti klīnisko pētījumu dati pamato lietošanu vienreiz dienā ar HIV–1 neinficētiem indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 60–80 ml/min. Nav ieteicams lietot ar HIV–1 neinficētiem indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, jo tas šajā populācijā nav pētīts (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).
Vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30–49 ml/min)	Ieteikums lietot reizi 48 stundās, ir balstīts uz vienreizējas devas farmakokinētisko datu modelēšanu emtricitabīnam un tenofovīra disoproksilam HIV neinficētām personām ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Nav ieteicams lietot šajā populācijā.
Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30ml/min) un hemodialīzes pacienti	Nav ieteicams lietot, jo ar kombinētu tableti nevar veikt atbilstošu devas samazināšanu.	Nav ieteicams lietot šajā populācijā.

Pediatriskā populācija ar nieru darbības traucējumiem:

Lietošana nav ieteicama indivīdiem līdz 18 gadu vecumam ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Emtricitabīna/tenofovīra disoproksila drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ir vēlams lietot kopā ar ēdienu.

Apvalkoto tableti var izšķīdināt aptuveni 100 ml ūdens, apelsīnu vai vīnogu sulas un nekavējoties iedzert.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pirmskontakta profilaksei indivīdiem ar nezināmu vai pozitīvu HIV–1 statusu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti, kuriem ir HIV–1 celmi ar mutācijām

Emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu jāizvairās lietot ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem ir HIV–1 celmi ar K65R mutāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Vispārēja HIV–1 infekcijas profilakses stratēģija

Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils ne vienmēr ir efektīvs HIV–1 iegūšanas novēršanā. Laiks, kurā sākas aizsardzība pēc emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanas sākšanas, nav zināms.

Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils jālieto tikai pirmskontakta profilaksei kā daļa no vispārējās HIV–1 infekcijas profilakses stratēģijas, kas ietver citus HIV–1 profilakses pasākumus (piemēram, konsekvētu un pareizu prezervatīvu lietošanu, zināšanas par HIV–1 statusu, regulāras citu seksuāli transmisīvo infekciju esamības pārbaudes).

Neatklātas HIV–1 infekcijas rezistences risks

Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils jālieto tikai, lai samazinātu HIV–1 iegūšanas risku indivīdiem, kuriem ir apstiprināts negatīvs HIV statuss (skatīt 4.3. apakšpunktu). Indivīdiem bieži (piemēram, vismaz ik pēc 3 mēnešiem) atkārtoti jāapstiprina negatīvs HIV statuss, izmantojot kombinēto antigēna/antivielu testu, lietojot emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu pirmskontakta profilaksei.

Viens pats emtricitabīns/tenofovīra disoproksils neveido pilnīgu HIV–1 ārstēšanas shēmu, un indivīdiem ar neatklātu HIV–1 infekciju, kuri lietoja tikai emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, ir radušās ar HIV–1 rezistenci saistītas mutācijas.

Ja tiek novēroti klīniskie simptomi, kas norāda uz akūtu vīrusa infekciju un nesenā laika posmā (< 1 mēnesis) ir aizdomas par HIV–1 ietekmi, emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošana jāatliek uz vismaz vienu mēnesi un HIV–1 statuss atkārtoti jāapstiprina pirms emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanas pirmskontakta profilaksei sākšanas.

Terapijas norādījumu ievērošanas nozīmīgums

Nosakot zāļu līmeni asinīs, pierādīts, ka emtricitabīna/tenofovīra disoprosila efektivitāte HIV–1 iegūšanas riska samazināšanā lielā mērā korelē ar terapijas norādījumu ievērošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ar HIV–1 neinficētiem indivīdiem ir bieži jādod norādījumi stingri ievērot ieteikto emtricitabīna/tenofovīra disoprosila ikdienas lietošanas plānu.

Pacienti ar B vai C hepatīta vīrusa infekciju

HIV–1 inficētiem pacientiem ar hronisku B vai C hepatīta infekciju, kas tiek ārstēti ar pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu blakusparādību risks. Ārstiem jāievēro spēkā esošās HIV ārstēšanas vadlīnijas, lai ārstētu HIV infekciju pacientiem ar vienlaicīgu B hepatīta vīrusa (HBV) vai C hepatīta vīrusa (HCV) infekciju.

Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila drošums un efektivitāte pirmskontakta profilaksē pacientiem ar HBV vai HCV infekciju nav noteikti.

Veicot vienlaicīgu pretvīrusu terapiju pret B vai C hepatītu, lūdzu skatīt arī atbilstošos šo zāļu aprakstus. Skatīt arī tālāk sadaļu *Lietošana kopā ar ledipasvīru un sofosbuvīru vai sofosbuvīru un velpatasvīru*.

Tenofovīra disoprosils ir indicēts HBV ārstēšanai, un emtricitabīnam farmakodinamikas pētījumos ir pierādīta aktivitāte pret HBV, taču emtricitabīna/tenofovīra disoprosila drošums un efektivitāte pacientiem ar hronisku HBV infekciju nav noteikta.

Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšana pacientiem, kuri inficēti ar HBV, var būt saistīta ar smagu, akūtu hepatīta paasinājumu. Pacientus, kuri inficēti ar HBV un kuri pārtrauc lietot emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, stingri jāuzrauga, veicot gan klīnisku, gan laboratorisku novērošanu vismaz vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ja nepieciešams, B hepatīta terapiju var atsākt. Pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi pārtraukt ārstēšanu nav ieteicams, jo hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas var izraisīt aknu dekompensāciju.

Aknu slimība

Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgām aknu slimībām nav noteikta. Tenofovīra farmakokinētika ir pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, un nav nepieciešama devas pielāgošana. Emtricitabīna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Ņemot vērā emtricitabīna minimālo aknu metabolismu un elimināciju caur nierēm, maz ticams, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem būtu nepieciešama emtricitabīna/tenofovīra disoprosila devas pielāgošana (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

HIV-1 inficētiem pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pieaugušajiem

Iedarbība uz nierēm

Emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm kombinētas glomerulārās filtrācijas un aktīvas tubulāras sekrēcijas veidā. Lietojot tenofovīra disoprosilu, ir ziņots par nieru mazspēju, nieru darbības traucējumiem, paaugstinātu kreatinīna līmeni, hipofosfatēmiju un proksimālu tubulopātiju (tostarp Fankoni sindromu) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru funkcijas uzraudzība

Pirms Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan terapijas HIV-1 infekcijas ārstēšanai vai lietošanai pirmskontakta profilaksē sākšanas ir ieteicama kreatinīna klīrensa noteikšana visiem indivīdiem.

Indivīdiem bez nieru slimības riska faktoriem ir ieteicama nieru darbības kontrole (kreatinīna klīrenss un fosfātu līmenis serumā) pēc divām līdz četrām lietošanas nedēļām, pēc trīs mēnešu lietošanas un pēc tam ik pēc trim līdz sešiem mēnešiem.

Indivīdiem ar nieru slimības risku nepieciešama biežāka nieru darbības kontrole.

Skatīt arī tālāk sadaļu *Citu zāļu vienlaicīga lietošana*.

Nieru ārstēšana ar HIV-1 inficētiem pacientiem

Ja fosfātu līmenis serumā ir $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 50 ml/min visiem pacientiem, kas saņem emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimāla tubulopātija). Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 50 ml/min vai fosfātu līmenis serumā pazeminājies līdz $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), ir jāapsver emtricitabīna/tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanas iespēja. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, arī jāapsver emtricitabīna/tenofovīra disoproksila terapijas pārtraukšanas iespēja.

Ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min), emtricitabīna/tenofovīra disoproksila ietekme uz nieru darbības drošumu ir maz pētīta. Ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30–49 ml/min, ieteicams pielāgot devu lietošanas intervālus (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ierobežoti klīnisko pētījumu dati norāda, ka garāki devu lietošanas starplaiki nav optimāls variants un var radīt toksicitātes pieaugumu un, iespējams, neadekvātu atbildes reakciju. Turklāt nelielā klīniskajā pētījumā pacientu apakšgrupai ar kreatinīna klīrensu starp 50 un 60 ml/min, kas ik pēc 24 stundām saņēma tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar emtricitabīnu, novēroja 2–4 reizes lielāku tenofovīra iedarbību un nieru darbības pasliktināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, ir rūpīgi jāizvērtē ieguvumi un riski un cieši jākontrolē šo pacientu nieru darbība. Turklāt pacientiem, kuri saņem emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu ar garākiem devu lietošanas intervāliem, ir rūpīgi jākontrolē klīniskā atbildes reakcija uz ārstēšanu. Emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze, jo ar kombinētu tableti nevar veikt atbilstošu devas samazināšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru ārstēšana pirmskontakta profilakses gadījumā

Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils nav pētīts ar HIV-1 neinficētiem indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, un tāpēc to nav ieteicams lietot šajā populācijā. Ja fosfātu līmenis serumā ir $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) vai kreatinīna klīrenss ir pazeminājies līdz < 60 ml/min visiem indivīdiem, kas saņem emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu pirmskontakta profilaksei, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimāla tubulopātija). Indivīdiem, kuriem kreatinīna klīrenss pazeminājies līdz < 60 ml/min vai fosfātu līmenis serumā pazeminājies līdz $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), ir jāapsver emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanas pārtraukšanas iespēja. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, arī jāapsver emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanas pārtraukšanas iespēja.

Iedarbība uz kauliem

Kaulu bojājumi, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīti ar tenofovīra disoproksila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja rodas aizdomas par kaulu bojājumiem vai tādi tiek konstatēti, jāsaņem attiecīgā speciālista konsultācija.

HIV-1 infekcijas ārstēšana:

Kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanās ir novērota ar tenofovīra disoprosilu randomizētos kontrolētos klīniskajos pētījumos ar ilgumu līdz 144 nedēļas pacientiem ar HIV vai HVB. Šī KMB samazināšanās parasti mazinās pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsgrīzuma) visizteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu kā daļu no pastiprinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas. Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disoprosila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disoprosila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozi vai kaulu lūzumu anamnēzē jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

Pirmskontakta profilakse

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās ar HIV-1 neinficēti indivīdi, tika novērota neliela KMB samazināšanās. Pētījumā, kurā piedalījās 498 vīrieši, novērotās vidējās izmaiņas, salīdzinot sākotnējo KMB un KMB 24. nedēļā, vīriešiem, kuri katru dienu profilaksei saņēma emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu ($n = 247$) salīdzinājumā ar placebo ($n = 251$), bija diapazonā no $-0,4\%$ līdz $-1,0\%$ gūžā, mugurkaulā, augšstilba kaula kakliņā un trohanterā.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pediatriiskajā populācijā

Pastāv neskaidrības attiecībā uz tenofovīra disoprosila ilgtermiņa ietekmi uz nierēm un kauliem pediatriiskajā populācijā HIV-1 infekcijas ārstēšanas laikā un par emtricitabīna/tenofovīra disoprosila ilgtermiņa ietekmi uz nierēm un kauliem, lietojot to pirmskontakta profilaksē neinficētiem pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Turklāt nevar pilnībā izslēgt nieru toksicitātes neatgriezeniskumu pēc tenofovīra disoprosila lietošanas HIV-1 ārstēšanā vai emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas pirmskontakta profilaksē pārtraukšanas.

Ir ieteicams izmantot multidisciplināru pieeju, lai novērtētu ieguvuma/riska attiecību emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanai HIV-1 infekcijas ārstēšanā vai pirmskontakta profilaksē, izlemtu par atbilstošu uzraudzību ārstēšanas laikā (tostarp pieņemtu lēmumu par ārstēšanas pārtraukšanu), kā arī apsvērtu papildu terapijas lietošanas nepieciešamību katrā gadījumā individuāli.

Lietojo emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu pirmskontakta profilaksē, katrā vizītē ir atkārtoti jānovērtē indivīdi, lai noskaidrotu, vai viņiem joprojām ir augsts HIV-1 infekcijas risks. Ilgstoši lietojot emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, ir jāizvērtē HIV-1 infekcijas riska attiecība pret iespējamo iedarbību uz nierēm un kauliem.

Iedarbība uz nierēm

Klīniskajā pētījumā GS-US-104-0352 ar HIV-1 inficētiem pediatriiskiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem ziņots par nevēlamām renālām blakusparādībām, kas atbilst proksimālai renālai tubulopātijai (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Nieru funkcijas uzraudzība

Pirms emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas uzsākšanas HIV-1 ārstēšanā vai pirmskontakta profilaksē ir jāizvērtē nieru funkcija (kreatinīna klīrens un fosfātu līmenis serumā), kā arī tā jāuzrauga emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas laikā, tāpat kā pieaugušajiem (skatīt iepriekš).

Nieru ārstēšana

Ja apstiprinātais fosfātu līmenis serumā ir $< 3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l), jebkuram pediatriiskajam pacientam, kas saņem emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu, proksimāla tubulopātija). Ja tiek atklāti nieru funkcijas traucējumi vai rodas aizdomas par tiem, jāsaņem nefrologa konsultācija, lai apsvērtu

emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas pārtraukšanas nepieciešamību. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas pārtraukšanas iespēja.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana un renālas toksicitātes risks

Jāievēro tie paši ieteikumi, kas pieaugušajiem (skatīt arī tālāk sadaļu „Citu zāļu vienlaicīga lietošana”).

Nieru darbības traucējumi

Emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nav ieteicams lietot indivīdiem līdz 18 gadu vecumam ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanu nedrīkst uzsākt pediatriiskajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, un lietošana jāpārtrauc pediatriiskajiem pacientiem, kuriem emtricitabīna/tenofovīra disoprosila terapijas laikā rodas nieru darbības traucējumi.

Iedarbība uz kauliem

Tenofovīra disoprosila lietošana var izraisīt KMB samazināšanos. Nav skaidrs, kāda ir ar tenofovīra disoprosila lietošanu saistīto KMB izmaiņu ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un lūzumu risku nākotnē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja jebkuram pediatriiskajam pacientam emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas laikā tiek atklāti kaulu bojājumi vai rodas aizdomas par tiem, jāsaņem endokrinologa un/vai nefrologa konsultācija.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretrativīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Mitohondriju darbības traucējumi pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analogu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par pretrativīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūnistiskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomus. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobakteriālas infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Visi iekaisuma simptomi ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Oportūnistiskas infekcijas

Ar HIV–1 inficētiem pacientiem, kas saņem emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu vai kādu citu pretretrovīrusu terapiju, joprojām var rasties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas, tādēļ viņiem jāatrodas stingrā ar HIV saistītu slimību ārstēšanā pieredzējušu ārstu klīniskā uzraudzībā.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

No emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja no vienlaicīgas lietošanas ar nefrotoksiskajām zālēm nav iespējams izvairīties, katru nedēļu jāpārbauda nieru darbība.

Sākot lietot lielas devas vai vairākus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL) HIV–1 inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumu riska faktoriem, kuri ārstēti ar tenofovīra disoprosilu, ziņots par akūtas nieru mazspējas gadījumiem. Lietojot emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu vienlaicīgi ar NPL, atbilstoši jākontrolē nieru darbība.

Par augstāku nieru darbības traucējumu risku ziņots ar HIV–1 inficētiem pacientiem, kuri saņem tenofovīra disoprosilu kombinācijā ar ritonavīru vai kobicistata pastiprinātu proteāzes inhibitoru. Šiem pacientiem nepieciešama cieša nieru darbības kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu). HIV–1 inficētiem pacientiem ar nieru darbības riska faktoriem, tenofovīra disoprosila lietošana vienlaicīgi ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru rūpīgi jāizvērtē.

Emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur emtricitabīnu, tenofovīra disoprosilu, tenofovīra alafenamīdu vai citus citidīna analogus, piemēram, lamivudīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.

Lietošana kopā ar ledipasvīru un sofosbuvīru, sofosbuvīru un velpatasvīru vai sofosbuvīru, velpatasvīru un voksilaprevīru

Novērots, ka tenofovīra disoprosila vienlaicīga lietošana kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru var palielināt tenofovīra koncentrāciju plazmā, it īpaši, lietojot kopā ar HIV terapiju, kurā iekļauts tenofovīra disoprosils un farmakokinētiskais pastiprinātājs (ritonavīrs vai kobicistats).

Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru un farmakokinētisko pastiprinātāju, nav noteikts. Jāapsver potenciālie riski un ieguvumi, it īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu risku. Pacientiem, kuri saņem ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru vienlaicīgi ar tenofovīra disoprosilu un pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru, jākontrolē ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības.

Tenofovīra disoprosila un didanozīna vienlaicīga lietošana

Tenofovīra disoprosila un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trīskārša nukleozīdu terapija

Ir saņemti ziņojumi par agrīnu biežu viroloģisku neveiksmi un rezistences rašanos ar HIV–1 inficētajiem pacientiem, lietojot tenofovīra disoprosilu kombinācijā ar lamivudīnu un abakavīru, kā arī kombinācijā ar lamivudīnu un didanozīnu reizi dienā. Starp lamivudīnu un emtricitabīnu pastāv liela strukturāla līdzība, un šiem diviem līdzekļiem ir līdzīga farmakokinētika un farmakodinamika. Tādēļ, ja emtricitabīns/tenofovīra disoprosils tiek lietots kopā ar trešo nukleozīdu analogu, iespējamas tādas pašas problēmas.

Gados vecāki cilvēki

Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils nav pētītas personām, kuras ir vecākas par 65 gadiem. Individīdiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, biežāk varētu būt pavājināta nieru darbība, tāpēc jāievēro piesardzība, nozīmējot emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu gados vecākiem pacientiem.

Palīgvielas

Emtricitabīns/Tenofovir disoproxil Mylan satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Tā kā emtricitabīna/tenofovīra disoprosila fiksētas devas kombinētās tabletes satur emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu, jebkura mijiedarbība, ko novēro ar katru aktīvo vielu atsevišķi, var būt arī emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanas laikā. Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā nemainījās, salīdzinot emtricitabīna un tenofovīra disoprosila lietošanu kopā un atsevišķi.

In vitro un klīniskās farmakokinētikas mijiedarbības pētījumi liecina, ka iesaistītā CYP450 mediētas mijiedarbības iespēja starp emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu un citām zālēm ir maza.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur emtricitabīnu, tenofovīra disoprosilu, tenofovīra alafenamīdu vai citus citidīna analogus, piemēram, lamivudīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.

Didanozīns: emtricitabīna/tenofovīra disoprosila un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un 2. tabulu).

Zāles, kas tiek izvadītas caur nierēm: tā kā emtricitabīns un tenofovīrs tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, emtricitabīna/tenofovīra disoproksila vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas samazina nieru darbību vai kavē aktīvo tubulāro sekrēciju (piemēram, cidofovīrs), var paaugstināt emtricitabīna, tenofovīra un/vai vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju serumā.

No emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanas vajadzētu izvairīties, ja vienlaicīgi vai nesen lietotas nefrotoksiskas zāles. Uzskaitītas dažas no tām, bet ne visas: aminoglikozīdi, amfotericīns B, foskarnets, ganciklovīrs, pentamidīns, vankomicīns, cidofovīrs vai interleikīns-2 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas mijiedarbības

Mijiedarbības starp emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu vai tā atsevišķu(-ām) sastāvdaļu(-ām) un citām zālēm uzskaitītas zemāk 2. tabulā (darbības pastiprināšanās apzīmēta ar „↑”, samazināšanās ar „↓”, bez izmaiņām ar „↔”, divas reizes dienā ar „b.i.d.” un vienu reizi dienā ar „q.d.”). Iekavās norādīts 90% ticamības intervāls, ja piemērojams.

2. tabula. Emtricitabīna/tenofovīra disoproksila vai tā atsevišķās(-o) sastāvdaļas(-u) un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoproksils 245 mg)
<i>PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI</i>		
Pretretrovīrusu līdzekļi		
Proteāzes inhibitori		
Atazanavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavīrs: AUC: ↓ 25% (↓ 42 līdz ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 līdz ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 līdz ↑ 10) Tenofovīrs: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Atazanavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Darunavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Darunavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	
Lopinavīrs/ritonavīrs/tenofovīra disoproksils (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavīrs/ritonavīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% (↑ 25 līdz ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 līdz ↑ 66)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīru saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lopinavīrs/ritonavīrs/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
NRTI		
Didanozīns/tenofovīra disoprosils	Tenofovīra disoprosila un didanozīna vienlaicīga lietošana izraisa didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos par 40-60%.	Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila un didanozīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Didanozīns/emtricitabīns	Mijiedarbība nav pētīta.	Didanozīna sistēmiskās iedarbības pastiprināšanās var palielināt didanozīna izraisīto nevēlamo blakusparādību risku. Reti ziņots par pankreatītu un laktātacidozi, dažreiz ar letālu iznākumu. Tenofovīra disoprosila vienlaicīga lietošana ar didanozīnu 400 mg/dienā devā ir saistīta ar nozīmīgu CD4 šūnu skaita samazināšanos, iespējams, sakarā ar intracelulāru mijiedarbību, kuras dēļ paaugstinās fosforilētais (t.i., aktīvais) didanozīns. Vienlaicīga samazinātas didanozīna 250 mg devas lietošana ar tenofovīra disoprosilu ir saistīta ar ziņojumiem par augstu viroloģiski neveiksmīgas terapijas rādītāju vairākās pārbaudītās kombinācijās, ko izmanto HIV-1 infekcijas ārstēšanai.
Lamivudīns/tenofovīra disoprosils	Lamivudīns: AUC: ↓ 3% (↓ 8% līdz ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 līdz ↓ 12) C _{min} : NA Tenofovīrs: AUC: ↓ 4% (↓ 15 līdz ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 līdz ↑ 108) C _{min} : NA	Lamivudīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Efavirens/tenofovīra disoprosils	Efavirens AUC: ↓ 4% (↓ 7 līdz ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 līdz ↑ 2) C _{min} : NA Tenofovīrs: AUC: ↓ 1% (↓ 8 līdz ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 līdz ↑ 22) C _{min} : NA	Efavirensa devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
PRETINFEKCIJAS LĪDZEKĻI		
B hepatīta vīrusa (HBV) pretvīrusu līdzekļi		
Adefovīra dipivoksils/tenofovīra disoprosils	Adefovīra dipivoksils: AUC: ↓ 11% (↓ 14 līdz ↓ 7) C_{max}: ↓ 7% (↓ 13 līdz ↓ 0) C_{min}: NA Tenofovīrs: AUC: ↓ 2% (↓ 5 līdz ↑ 0) C_{max}: ↓ 1% (↓ 7 līdz ↑ 6) C_{min}: NA	Adefovīra dipivoksilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
C hepatīta vīrusa (HCV) pretvīrusu līdzekļi		
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavīrs/ritonavīrs (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvīrs: AUC: ↑ 96% (↑ 74 līdz ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 līdz ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 līdz ↑ 150) Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 līdz ↑ 49) Atazanavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 līdz ↑ 84) Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 līdz ↑ 64) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 līdz ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 līdz ↑ 57)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, ledipasvīra/sofosbuvīra un atazanavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli, ja citas alternatīvas nav pieejamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavīrs/ritonavīrs (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 27% (↓ 35 līdz ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 līdz ↓ 25) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 līdz ↑ 63) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 50% (↑ 42 līdz ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 līdz ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 līdz ↑ 70)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, ledipasvīra/sofosbuvīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli, ja citas alternatīvas nav pieejamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvīrs: AUC: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 līdz ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 līdz ↑ 24) Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS 3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 98% (↑ 77 līdz ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 līdz ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 līdz ↑ 197)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Ledipasvīrs/sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabīns/rilpivirīns/ tenofovīra disoprosils (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% (↑ 31 līdz ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 līdz ↑ 110)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravīrs (50 mg q.d.) + Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravīrs AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 65% (↑ 59 līdz ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 līdz ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 līdz ↑ 126)	Devu pielāgošana nav nepieciešama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disoprosilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavīrs/Ritonavīrs (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 līdz ↑ 49) Velpatasvīrs: AUC: ↑ 142% (↑ 123 līdz ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 līdz ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 līdz ↑ 350) Atazanavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 līdz ↑ 61) Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 līdz ↑ 44) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 līdz ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 līdz ↑ 48)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, sofosbuvīra/velpatasvīra un atazanavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīra/velpatasvīra un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavīrs/Ritonavīrs (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 28% (↓ 34 līdz ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 līdz ↓ 29) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 līdz ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 39% (↑ 33 līdz ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 līdz ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 līdz ↑ 59)	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, sofosbuvīra/velpatasvīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīra/velpatasvīra un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavīrs/Ritonavīrs (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↓ 29% (↓ 36 līdz ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 līdz ↓ 29) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 līdz ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 līdz ↑ 85) Lopinavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 līdz ↑ 57) C_{min}: ↔	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disoprosila, sofosbuvīra/velpatasvīra un lopinavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disoprosilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disoprosila drošums, lietojot to kopā ar sofosbuvīra/velpatasvīra un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravīrs (400 mg b.i.d) + Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 līdz ↑ 48) Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% (↑ 34 līdz ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 līdz ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 līdz ↑ 79)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disoprosilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirens/Emtricitabīns/Tenofovīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 līdz ↑ 67) GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↓ 53% (↓ 61 līdz ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 līdz ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 līdz ↓ 48) Efavirens: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 81% (↑ 68 līdz ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 līdz ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 līdz ↑ 143)	Sagaidāms, ka sofosbuvīra/velpatasvīra un efavirensa vienlaicīga lietošana samazinās velpatasvīra koncentrāciju plazmā. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot sofosbuvīru/velpatasvīru kopā ar efavirensu saturošu shēmu.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Rilpivirīns/Tenofovīra disoprosils (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% (↑ 34 līdz ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 līdz ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 līdz ↑ 92)	Devu pielāgošana nav ieteicama. Tenofovīra iedarbības pastiprināšanās varētu izraisīt ar tenofovīra disoprosilu saistītas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disopoksils 245 mg)
Sofosbuvīrs/Velpatasvīrs/ Voksilaprevīrs (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavīrs (800 mg q.d.) + Ritonavīrs (100 mg q.d.) + Emtricitabīns/Tenofovīra disopoksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: NP GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NP Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevīrs: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavīrs: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Tenofovīra palielināta koncentrācija plazmā, ko izraisa tenofovīra disopoksila, sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra un darunavīra/ritonavīra vienlaicīga lietošana, var pastiprināt ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Tenofovīra disopoksila drošums, lietojot kopā ar sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru un farmakokinētisko pastiprinātāju (piem., ritonavīru vai kobicistatu), nav noteikts. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, bieži veicot nieru darbības kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
Sofosbuvīrs (400 mg q.d.) + Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoprosils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 līdz ↑ 10) GS-3310072: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 līdz ↑ 16) Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 līdz ↑ 45) C _{min} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Ribavirīns/tenofovīra disoprosils	Ribavirīns: AUC: ↑ 26% (↑ 20 līdz ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 līdz ↑ 1) C _{min} : NA	Ribavirīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
Herpes vīrusa pretvīrusu līdzekļi		
Famciklovīrs/emtricitabīns	Famciklovīrs: AUC: ↓ 9% (↓ 16 līdz ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 līdz ↑ 11) C _{min} : NA Emtricitabīns: AUC: ↓ 7% (↓ 13 līdz ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 līdz ↑ 1) C _{min} : NA	Famciklovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Antimikobakteriālie līdzekļi		
Rifampicīns/tenofovīra disoprosils	Tenofovīrs: AUC: ↓ 12% (↓ 16 līdz ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 līdz ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 līdz ↓ 9)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Norgestimāts/etinilestradiols/ tenofovīra disoprosils	Norgestimāts: AUC: ↓ 4% (↓ 32 līdz ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 līdz ↑ 24) C _{min} : NA Etinilestradiols: AUC: ↓ 4% (↓ 9 līdz ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 līdz ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 līdz ↑ 6)	Norgestimāta/etinilestradiola devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāles pēc terapeitiskajām grupām	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos ar 90% ticamības intervālu, ja piemērojams (mehānisms)	Ieteikumi vienlaicīgai lietošanai ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu (emtricitabīns 200 mg, tenofovīra disoprosils 245 mg)
IMŪNSUPRESANTI		
Takrolims/tenofovīra disoprosils/emtricitabīns	Takrolims: AUC: ↑ 4% (↓ 3 līdz ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 līdz ↑ 9) C _{min} : NA Emtricitabīns: AUC: ↓ 5% (↓ 9 līdz ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 līdz ↓ 5) C _{min} : NA Tenofovīrs: AUC: ↑ 6% (↓ 1 līdz ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 līdz ↑ 27) C _{min} : NA	Takrolīma devas pielāgošana nav nepieciešama.
NARKOTISKIE ANALGĒTIKI		
Metadons/tenofovīra disoprosils	Metadons: AUC: ↑ 5% (↓ 2 līdz ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 līdz ↑ 14) C _{min} : NA	Metadona devas pielāgošana nav nepieciešama.

NA = nav aprēķināts

NP = nav piemērojams.

¹ Dati iegūti, vienlaicīgi dozējot ledipasvīru/sofosbuvīru. Dalīta zāļu lietošana (ar 12 stundu starpību) uzrādīja līdzīgus rezultātus.

² Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

³ Pētījums veikts ar papildu voksilaprevīru 100 mg, lai sasniegtu voksilaprevīra iedarbību, kas paredzama HCV inficētiem pacientiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk kā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu grūtniecības laikā neuzrāda ar emtricitabīnu un tenofovīra disoprosilu saistītas malformācijas vai toksisku ietekmi uz augli/jaundzimušo. Emtricitabīna un tenofovīra disoprosila pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc, ja nepieciešams, var apsvērt emtricitabīna /tenofovīra disoprosila lietošanu grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Ir pierādīts, ka emtricitabīns un tenofovīrs izdalās cilvēka pienā. Informācijas par emtricitabīna un tenofovīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama. Tāpēc emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu nav ieteicams lietot bērna barošanas ar krūti laikā.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdāinim, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot zīdaiņus ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par emtricitabīna/tenofovīra disoprosila iedarbību uz cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu emtricitabīna vai tenofovīra disoprosila ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr indivīdi jāinformē, ka ārstēšanas laikā gan ar emtricitabīnu, gan tenofovīra disoproksilu ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

HIV-1 infekcija: atklātā, randomizētā klīniskajā pētījumā pieaugušajiem (GS-01-934, skatīt 5.1. apakšpunktu) visbiežāk ziņotās blakusparādības, kas tika atzītas par iespējami vai varbūtēji saistītām ar emtricitabīna un/vai tenofovīra disoproksila terapiju, bija slikta dūša (12%) un caureja (7%). Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila drošuma profils šajā pētījumā saskanēja ar drošuma profilu šo vielu agrākiem pētījumiem, lietojot katru līdzekli ar citām pretretrovīrusu vielām.

Pirmskontakta profilakse: divos randomizētos, placebo kontrolētos pētījumos (iPrEx, Partners PrEP), kuros 2830 ar HIV-1 neinficēti pieaugušie vienreiz dienā saņēma emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu pirmskontakta profilaksei, netika identificētas jaunas emtricitabīna/tenofovīra disoproksila izraisītas blakusparādības. Pacienti tika apsekoti, lai saņemtu vidējos rādītājus attiecīgi 71. un 87. nedēļā. Visbiežākā iPrEx pētījuma emtricitabīna/tenofovīra disoproksila grupā ziņotā blakusparādība bija galvassāpes (1%).

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Blakusparādības ar vismaz iespējamu saistību ar etricitabīnu/ tenofovīra disoproksila sastāvdaļu lietošanu, kas novērotas klīniskā pētījumā un pēcreģistrācijas pieredzē pacientiem, kas inficēti ar HIV-1, ir sakārtotas tālāk 3. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un to sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

3. tabula. Ar atsevišķu etricitabīna/tenofovīra disoproksila sastāvdaļu lietošanu saistīto blakusparādību apkopojums tabulas veidā, pamatojoties uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas pieredzi

Sastopamības biežums	Emtricitabīns	Tenofovīra disoproksils
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Bieži:	neitropēnija	
Retāk:	anēmija ²	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
Bieži:	alerģiska reakcija	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
Ļoti bieži:		hipofosfatēmija ¹
Bieži:	hiperglikēmija, hipertrigliceridēmija	
Retāk:		hipokaliēmija ¹
Reti:		laktātacidoze
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
Bieži:	bezmiegs, neparasti sapņi	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		
Ļoti bieži:	galvassāpes	reibonis
Bieži:	reibonis	galvassāpes

Sastopamības biežums	Emtricitabīns	Tenofovīra disopoksils
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži:	caureja, slikta dūša	caureja, vemšana, slikta dūša
Bieži:	paaugstināts amilāzes, tostarp aizkuņģa dziedzera amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis serumā, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija	sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, meteorisms
Retāk:		pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Bieži:	paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai paaugstināts seruma alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis serumā, hiperbilirubinēmija	paaugstināts transamināžu līmenis
Reti:		aknu steatoze, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Ļoti bieži:		izsitumi
Bieži:	vezikulobullozi izsitumi, pustulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, izsitumi, nieze, nātrene, ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija) ²	
Retāk:	angioedēma ³	
Reti:		angioedēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>		
Ļoti bieži:	paaugstināts kreatīnīna līmenis	
Bieži:		kaulu minerālvielu blīvuma samazināšanās
Retāk:		rabdomiolīze ¹ , muskuļu vājums ¹
Reti:		osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes, reti izraisot lūzumus) ^{1,3} , miopātija ¹
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		
Retāk:		paaugstināts kreatīnīna līmenis, proteinūrija, proksimāla nieru tubulopātija, tostarp Fankoni sindroms
Reti:		nieru mazspēja (akūta un hroniska), akūta tubulāra nekroze, nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu) ³ , nefrogēniskais necukura diabēts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ļoti bieži:		astēnija
Bieži:	sāpes, astēnija	

¹ Šī blakusparādība var būt proksimālas nieru tubulopātijas sekas. Uzskata, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra disopoksila lietošanu, ja neattīstās šī slimība.

² Bieži novēroja anēmiju un ļoti bieži – ādas krāsas pārmaiņas (pastiprināta pigmentācija), kad emtricitabīns tika ordinēts pediatrijas pacientiem.

³ Šo blakusparādību novēroja pēcreģistrācijas novērošanas laikā, bet nenovēroja, lietojot emtricitabīnu randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem vai HIV klīniskajos pētījumos bērniem, vai lietojot tenofovīra disopoksila randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos vai tenofovīra disopoksila paplašinātas lietošanas programmā (*expanded access program*). Sastopamības biežuma kategorija tika iegūta, izmantojot statistiskos aprēķinus, kam par pamatu izmantots kopējais pacientu skaits, kuri tika pakļauti emtricitabīna iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos (n=1 563) vai tenofovīra disopoksila iedarbībai randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos un paplašinātas lietošanas programmā (n = 7 319).

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Tā kā etricitabīns/tenofovīra disoprosils var izraisīt nieru bojājumus, ieteicama nieru darbības kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu). Proksimāla nieru tubulopātija parasti izzuda vai uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas. Tomēr dažiem pacientiem, kas inficēti ar HIV-1, kreatinīna klīrensa samazinājums pilnībā neizzuda, neraugoties uz tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanu. Pacientiem ar nieru darbības traucējumu risku (piemēram, pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem nefrotoksiskas zāles) ir paaugstināts risks sasniegt tikai daļēju nieru darbības traucējumu uzlabošanos, neraugoties uz tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laktācidoze

Ziņots par laktācidozes gadījumiem, lietojot tenofovīra disoprosilu monoterapijā vai kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Pacientiem ar predisponējošiem faktoriem, piemēram, pacientiem ar dekompensētu aknu slimību vai pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa laktācidozi, tenofovīra disoprosila terapijas laikā ir paaugstināts smagas laktācidozes rašanās risks, tai skaitā ar letālu iznākumu.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot CART, ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskām vai esošām oportūniskām infekcijām. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai CART iedarbībai. Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ar emtricitabīna lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību novērtējums ir veikts, pamatojoties uz trīs pediatriskajiem pētījumiem (n = 169), kuros ar emtricitabīna un citu pretretrovīrusu līdzekļu kombināciju tika ārstēti pediatriskie ar HIV inficētie pacienti vecumā no 4 mēnešiem līdz 18 gadiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ārstēšanu (n = 123) vai bija saņēmuši ārstēšanu (n = 46). Papildus blakusparādībām, par kurām klīniskajos pētījumos ziņoja pieaugušajiem, pediatriskajiem pacientiem, salīdzinājumā ar pieaugušajiem, biežāk ziņoja par anēmiju (9,5%) un ādas krāsas pārmaiņām (31,8%) (skatīt 4.8. apakšpunktu Blakusparādību apkopojums tabulas veidā).

Ar tenofovīra disoprosila lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību novērtējums ir veikts, pamatojoties uz diviem randomizētiem pētījumiem (GS-US-104-0321 un GS-US-104-0352 pētījums), kuros ar tenofovīra disoprosila (n = 93) vai placebo/aktīvu salīdzinājuma zāļu (n = 91) un citu pretretrovīrusu līdzekļu kombināciju 48 nedēļas tika ārstēti 184 ar HIV-1 inficēti pediatriskie pacienti (vecumā no 2 līdz < 18 gadiem) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pediatriskajiem pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disoprosilu, novēroja tās pašas blakusparādības, par kurām klīniskajos pētījumos ziņoja ar tenofovīra disoprosilu ārstētiem pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu Blakusparādību apkopojums tabulas veidā un 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskajiem pacientiem ziņots par KMB samazināšanos. Ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) KMB Z skalas punktu skaits personām, kuras lietoja tenofovīra disoprosilu, bija zemāks, nekā personām, kuras lietoja placebo. Ar HIV-1 inficētiem bērniem (vecumā no 2 līdz

15 gadiem) KMB Z skalas punktu skaits personām, kurām terapiju nomainīja ar tenofovīra disoproksilu, bija zemāks nekā personām, kuras turpināja lietot stavudīnu vai zidovudīnu saturošās ārstēšanas shēmas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā GS-US-104-0352 89 ar HIV-1 inficēti pediatrikskie pacienti ar vidējo vecumu 7 gadi (diapazons no 2 līdz 15 gadiem) vidēji 331 nedēļu lietoja tenofovīra disoproksilu. Astoņi no 89 pacientiem (9,0%) pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disoproksila lietošanu. Septiņiem pacientiem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) bija diapazonā no 70 līdz 90 ml/min/1,73 m². Trīs no šiem pacientiem ārstēšanas laikā radās klīniski būtiska aprēķinātā GFĀ samazināšanās, kas uzlabojās pēc tenofovīra disoproksila lietošanas pārtraukšanas.

Citas īpašas pacientu grupas

Indivīdi ar nieru darbības traucējumiem: tā kā tenofovīra disoproksils var izraisīt nieru toksicitāti, visiem pieaugušajiem ar nieru darbības traucējumiem, kuri saņem etricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, ir ieteicama cieša nieru darbības kontrole (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošana nav ieteicama indivīdiem līdz 18 gadu vecumam ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vienlaikus HIV/HBV vai HCV infekciju: emtricitabīna un tenofovīra disoproksila blakusparādību spektrs ierobežotam skaitam ar HIV inficēto pacientu GS-01-934 pētījumā, kuri bija vienlaikus inficēti ar HBV (n = 13) vai HCV (n = 26), bija līdzīgs kā pacientiem tikai ar HIV infekciju bez vienlaikus infekcijas. Tomēr, kā paredzams šai pacientu grupai, ASAT un ALAT līmenis paaugstinājās daudz biežāk nekā vispārējā ar HIV inficēto cilvēku grupā.

Hepatīta paasināšanās pēc ārstēšanas pārtraukšanas: ar HBV inficētiem pacientiem tika konstatēti hepatīta klīniskie un laboratoriskie rādītāji pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ja notiek pārdozēšana, jānovēro, vai indivīdam nerodas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nepieciešamības gadījumā jāveic standarta atbalstoša ārstēšana.

Līdz 30% emtricitabīna devas un aptuveni 10% tenofovīra devas var izvadīt ar hemodialīzi. Nav zināms, vai emtricitabīnu un tenofovīru var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR03.

Darbības mehānisms

Emtricitabīns ir citidīna nukleozīdu analogs. *In vivo* tenofovīra disoproksils tiek pārvērsts par tenofovīru, adenoīna monofosfāta nukleozīdu monofosfāta (nukleotīda) analogu. Gan emtricitabīnam, gan tenofovīram piemīt specifiska iedarbība pret cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV-1 un HIV-2) un B hepatīta vīrusu.

Emtricitabīnu un tenofovīru fosforilē šūnu enzīmi, veidojot attiecīgi emtricitabīna trifosfātu un tenofovīra difosfātu. *In vitro* pētījumi liecina, ka gan emtricitabīnu, gan tenofovīru var pilnībā fosforilēt, kombinējot tos šūnās. Emtricitabīna trifosfāts un tenofovīra difosfāts konkurējoši inhibē HIV-1 reverso transkriptāzi, pārtraucot DNS ķēdi.

Gan emtricitabīns, gan tenofovīra difosfāts ir vāji zīdītāju DNS polimerāzes inhibitori, un *in vitro* un *in vivo* nav iegūti pierādījumi toksiskai ietekmei uz mitohondrijiem.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

In vitro emtricitabīna un tenofovīra kombinācijai novēroja sinerģistisku pretvīrusu iedarbību. Aditīvi līdz sinerģistiski efekti tika novēroti kombinētos pētījumos ar proteāzes inhibitoriem un ar nukleozīdu un nenuklozīdu analogu HIV reversās transkriptāzes inhibitoriem.

Rezistence

In vitro: rezistence novērota *in vitro* un dažiem HIV-1 inficētiem pacientiem M184V/I mutācijas veidošanās dēļ, lietojot emtricitabīnu, vai K65R mutācijas veidošanās dēļ, lietojot tenofovīru. Pret emtricitabīnu rezistenti vīrusi ar M184V/I mutāciju bija krusteniski rezistenti pret lamivudīnu, bet saglabāja jutību pret didanozīnu, stavudīnu, tenofovīru un zidovudīnu. K65R mutāciju var izolēt arī ar abakavīru vai didanozīnu, un tas izraisa samazinātu jutību pret šiem līdzekļiem, kā arī pret lamivudīnu, emtricitabīnu un tenofovīru. Jāizvairās no tenofovīra disoproksila lietošanas pacientiem, kuriem ir HIV-1 celmi ar K65R mutāciju. Turklāt tenofovīrs izolē K70E aizvietošanu HIV-1 reversajā transkriptāzē un tas izraisa nedaudz samazinātu jutību pret abakavīru, emtricitabīnu, lamivudīnu un tenofovīru. Ja HIV-1 bija trīs vai vairāk timidīna analogu saistītas mutācijas (*thymidine-analogue associated mutations*, TAMs), kas bija vai nu M41L, vai L210W reversās transkriptāzes mutācija, tika konstatēta samazināta jutība pret tenofovīra disoproksilu.

In vivo HIV-1 ārstēšana: atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934) visiem ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstētiem pacientiem, kam noteiktas HIV RNS > 400 kopijas/ml, tika noteikts plazmas HIV-1 izolātu genotips 48., 96. vai 144. nedēļā vai, ja agrīni tika pārtraukta pētījuma zāļu lietošana. Sākot no 144. nedēļas:

- M184V/I mutācija tika novērota 2/19 (10,5%) analizētos pacientu izolātos emtricitabīna/tenofovīra disoproksila/efavirenza grupā un 10/29 (34,5%) analizētos izolātos no lamivudīna/zidovudīna/efavirenza grupas (p vērtība < 0,05, Fišera precīzais tests, kas salīdzināja pacientus emtricitabīna+tenofovīra disoproksila grupā ar visiem pacientiem lamivudīna/zidovudīna grupā).
- Nevienam analizētajam vīrusam neuzrādījās K65R vai K70E mutāciju.
- Genotipisku rezistenci pret efavirenu, galvenokārt K103N mutāciju, vīrusā novēroja 13/19 (68%) pacientiem emtricitabīna/tenofovīra disoproksila/efavirenza grupā un 21/29 (72%) pacientiem salīdzinošajā grupā.

In vivo — pirmskontakta profilakse: plazmas paraugi no 2 klīniskajiem pētījumiem, kuros piedalījās ar HIV-1 neinficētas personas, — iPrEx un Partners PrEP — tika analizēti, lai noteiktu 4 HIV-1 variantus, kuri uzrāda aminoskābju substitūcijas (t. i., K65R, K70E, M184V un M184I), kas potenciāli izraisa rezistenci pret tenofovīru vai emtricitabīnu. iPrEx klīniskajā pētījumā netika atklāti HIV-1 varianti, kas uzrādītu K65R, K70E, M184V vai M184I serokonversijas starp personām, kuras inficējās ar HIV-1 pēc iekļaušanas pētījumā, laikā. 3 no 10 personām, kurām iekļaušanas pētījumā laikā bija

akūta HIV infekcija, M184I un M184V mutācijas tika atklātas 2 no 2 personu HIV emtricitabīna/tenofovīra disoproksila grupā un 1 no 8 personu HIV placebo grupā.

Partners PrEP klīniskajā pētījumā netika atklāti HIV-1 varianti, kas uzrādītu K65R, K70E, M184V vai M184I serokonversijas starp personām, kuras inficējās ar HIV-1 pētījuma laikā. 2 no 14 personām, kurām iekļaušanas pētījumā laikā bija akūta HIV infekcija, HIV K65R mutācija tika atklāta 1 no 5 personām 245 mg tenofovīra disoproksila grupā, un HIV M184V mutācija (saistīta ar rezistenci pret emtricitabīnu) tika atklāta 1 no 3 personām emtricitabīna/tenofovīra disoproksila grupā.

Klīniskie dati

HIV-1 infekcijas ārstēšana: atklātā, randomizētā klīniskā pētījumā (GS-01-934) ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstēti HIV-1 inficēti pieaugušie pacienti reizi dienā saņēma vai nu emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu un efavirenu ($n = 255$) vai fiksētas devas lamivudīna un zidovudīna kombināciju, ko lietoja divreiz dienā, un efavirenu reizi dienā ($n = 254$). Pacienti emtricitabīna un tenofovīra disoproksila grupā saņēma emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu un efavirenu no 96. līdz 144. nedēļai. Sākuma stāvoklī, pēc nejaušības principa atlasītām grupām bija līdzīgs mediānais plazmas HIV-1 RNS ($5,02$ un $5,00 \log_{10}$ kopijas/ml) un CD4 šūnu skaits (233 un 241 šūnas/mm³). Pētījuma primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija iegūt un uzturēt pierādītu HIV-1 RNS koncentrāciju < 400 kopijās/ml 48 nedēļu periodā. Sekundārās efektivitātes analīzes 144 nedēļās ietvēra pacientu proporciju ar HIV-1 RNS koncentrāciju < 400 vai < 50 kopijām/ml, un CD4 šūnu skaita sākotnējā līmeņa pārmaiņas.

48 nedēļu primārā mērķa kritērija rezultāti parādīja, ka emtricitabīna, tenofovīra disoproksila un efavirena kombinācija nodrošina labāku pretvīrusu efektivitāti, salīdzinot ar fiksētas devas lamivudīna un zidovudīna kombināciju kopā ar efavirenu, kā tas parādīts 4. tabulā. 144. nedēļas sekundārā mērķa kritērija rezultāti ir arī parādīti 4. tabulā.

4. tabula. 48 un 144 nedēļu efektivitātes dati GS-01-934 pētījumam, kurā emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu un efavirenu saņēma ar pretretrovīrusu terapiju iepriekš neārstēti, ar HIV-1 inficēti pacienti

	GS-01-934 48 nedēļu ārstēšana		GS-01-934 144 nedēļu ārstēšana	
	Emtricitabīns+ tenofovīra disoproksils +efavirens	Lamivudīns+ zidovudīns+efavirens	Emtricitabīns+ tenofovīra disoproksils +efavirens*	Lamivudīns+ zidovudīns+efavirens
HIV-1 RNS < 400 kopijas/ml (TLOVR)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
p vērtība	0,002**		0,004**	
% atšķirība (95% TI)	11% (4% līdz 19%)		13% (4% līdz 22%)	
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml (TLOVR)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
p vērtība	0,021**		0,082**	
% atšķirība (95% TI)	9% (2% līdz 17%)		8% (-1% līdz 17%)	
CD4 šūnu skaita vidējās pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (šūnas/mm ³)	+190	+158	+312	+271
p vērtība	0,002 ^a		0,089 ^a	
Atšķirība (95% TI)	32 (9 līdz 55)		41 (4 līdz 79)	

* Pacienti, kuri saņēma emtricitabīnu, tenofovīra disoproksilu un efavirenu, no 96. līdz 144. nedēļai saņēma emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu ar efavirenu.

** p vērtības pamatojas uz Cochran-Mantel-Haenszel testu, kas veikts stratificētā populācijā pēc sākotnējā CD4 šūnu skaita. TLOVR = Time to Loss of Virologic Response (laiks līdz viroloģiskās atbildes zudumam).

^a: Van Elteren tests.

Randomizētā klīniskā pētījumā (M02-418) 190 ar pretretrovīrusu terapiju neārstētus pieaugušos ārstēja reizi dienā ar emtricitabīnu un tenofovīra disopoksilu kombinācijā ar lopinavīru/ritonavīru, lietojot reizi vai divreiz dienā. 48. nedēļā 70% un 64% pacientu konstatēja HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml, lietojot lopinavīru/ritonavīru attiecīgi reizi un divreiz dienā. Vidējās CD4 šūnu skaita pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija attiecīgi +185 šūnas/mm³ un +196 šūnas/mm³.

Ierobežota klīniskā pieredze pacientiem, kas vienlaikus inficēti ar HIV un HBV, liecina, ka ārstēšana ar emtricitabīnu vai tenofovīra disopoksilu kombinētā pretretrovīrusu terapijā HIV infekcijas kontrolei izraisa HBV DNS samazināšanos (samazinājums attiecīgi 3 log₁₀ vai 4 – 5 log₁₀) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirmskontakta profilakse

iPrEx pētījumā (CO-US-104-0288) tika novērtēts emtricitabīns/tenofovīra disopoksils vai placebo 2499 ar HIV neinficētiem vīriešiem (vai transseksuālām sievietēm), kuriem ir dzimumattiecības ar vīriešiem un kuriem, kā tika uzskatīts, ir augsts HIV infekcijas iegūšanas risks. Personas tika novērotas 4237 persongadus. Sākumstāvokļa parametri ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Populācija pētījumā CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabīns/tenofovīra disopoksils (n = 1251)
Vecums (gadi), vidējais (SN)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rase, N (%)		
Melnādainie/afroamerikāņi	97 (8)	117 (9)
Baltie	208 (17)	223 (18)
Jaukti/citi	878 (70)	849 (68)
Aziāti	65 (5)	62 (5)
Spāņi/latīņamerikāņi, N (%)	906 (73)	900 (72)
Seksuālā riska faktori atlaes vizīte		
Partneru skaits iepriekšējo 12 nedēļu laikā, vidējais (SN)	18 (43)	18 (35)
NRAD iepriekšējo 12 nedēļu laikā, N (%)	753 (60)	732 (59)
NRAD ar HIV+ (vai ar nezināmu statusu) partneri iepriekšējo 6 mēnešu laikā, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Iesaistīti komercseksā pēdējo 6 mēnešu laikā, N (%)	510 (41)	517 (41)
Zināms HIV+ partneris pēdējo 6 mēnešu laikā, N (%)	32 (3)	23 (2)
Sifilisa seroreaktivitāte, N (%)	162/1239 (13)	164/1240 (13)
2. tipa Herpes simplex vīrusa infekcija, serums, N (%)	430/1243 (35)	458/1241 (37)
Urīna leukocītu esterāze pozitīva, N (%)	22 (2)	23 (2)

NRAD = neaizsargāts receptīvs anālais dzimumakts

HIV serokonversijas sastopamības gadījumi kopumā un apakšgrupā ar neaizsargātu receptīvu anālo dzimumaktu ir parādīti 6. tabulā. Efektivitāte lielā mērā korelēja ar terapijas norādījumu ievērošanu, kā novērtēts gadījumu kontroles pētījumā, atklājot zāļu līmeni plazmā vai intracelulārajā telpā (7. tabula).

6. tabula. Efektivitāte pētījumā CO-US-104-0288 (iPrEx)

	Placebo	Emtricitabīns/tenofovīra disopoksils	P vērtība ^{a,b}
mITT analīze			
Serokonversijas/N	83/1217	48/1224	0,002
Relatīvā riska samazināšanās (95% TI) ^b	42% (18%, 60%)		
NRAD 12 nedēļu laikā pirms atslases vizītes, mITT analīze			
Serokonversijas/N	72/753	34/732	0,0349
Relatīvā riska samazināšanās (95% TI) ^b	52% (28%, 68%)		

^a P vērtības pēc Log rangu testa. NRAD P vērtības attiecas uz nulles hipotēzi par to, ka efektivitāte apakšgrupu slāņos atšķiras (NRAD, bez NRAD).

^b Relatīvā riska samazināšanās, kas aprēķināta mITT, balstoties uz sastopamo serokonversiju, t. i., kas radusies laikposmā no sākumstāvokļa līdz pirmajai vizītei pēc ārstēšanas (aptuveni 1 mēnesi pēc pēdējās pētījuma zāļu izsniegšanas).

7. tabula. Efektivitāte un terapijas norādījumu ievērošana pētījumā CO-US-104-0288 (iPrEx, atbilstoša gadījumu kontroles analīze)

Kohorta	Zāles atklātas	Zāles neatklātas	Relatīvā riska samazināšanās (divpusēja, 95% TI) ^a
HIV pozitīvas personas	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Atbilstoši HIV negatīvas kontroles personas	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Relatīvā riska samazināšanās aprēķināta, balstoties uz sastopamo (pēc sākumstāvokļa) serokonversiju pēc dubultakla ārstēšanas perioda un 8 nedēļu apsekošanas perioda laikā. Atklājamie tenofovīra disopoksila-DF līmeņi plazmā un intracelulārajā telpā tika novērtēti tikai paraugos, kas paņemti no emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošanai randomizētajām personām.

Partners PrEP klīniskajā pētījumā (CO-US-104-0380) tika novērtēts emtricitabīns/tenofovīra disopoksils, 245 mg tenofovīra disopoksils vai placebo 4758 ar HIV neinficētām personām Kenijā vai Ugandā no serodiskordantiem heteroseksuāliem pāriem. Personās tika novērotas 7830 persongadus. Sākumstāvokļa parametri ir apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Populācija pētījumā CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo (n = 1584)	245 mg tenofovīra disopoksila (n = 1584)	Emtricitabīns/tenofovīra disopoksils (n = 1579)
Vecums (gadi), vidējais (Q1, Q3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Dzimums, N (%)			
Vīriešu	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Sieviešu	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Galvenie pāru parametri, N (%) vai vidējais (Q1, Q3)			
Precēti ar partneri, kurš piedalās pētījumā	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Gadi, kas nodzīvoti ar partneri, kurš piedalās pētījumā	7,1 (3,0, 14,0)	7,0 (3,0, 13,5)	7,1 (3,0, 14,0)
Gadi, cik ir zināms par diskordantu statusu	0,4 (0,1, 2,0)	0,5 (0,1, 2,0)	0,4 (0,1, 2,0)

HIV serokonversijas sastopamība ir parādīta 9. tabulā. HIV–1 serokonversijas rādītājs vīriešiem bija 0,24/100 emtricitabīna/tenofovīra disopoksila iedarbības persongadi, un HIV–1 serokonversijas rādītājs sievietēm bija 0,95/100 emtricitabīna/tenofovīra disopoksila iedarbības persongadi. Efektivitāte lielā mērā korelēja ar terapijas norādījumu ievērošanu, kā novērtēts, atklājot zāļu līmeni

plazmā vai intracelulārajā telpā, un bija augstāka apakšpētījuma dalībniekiem, kuri saņēma konsultāciju par aktīvu terapijas norādījumu ievērošanu (skatīt 10. tabulu).

9. tabula. Efektivitāte pētījumā CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

	Placebo	245 mg tenofovīra disoprosila	Emtricitabīns/tenofovīra disoprosils
Serokonversijas/N ^a	52/1578	17/1579	13/1576
Sastopamība 100 persongados (95% TI)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Relatīvā riska samazināšanās (95% TI)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Relatīvā riska samazināšanās ir aprēķināta mITT kohortai, balstoties uz sastopamo (pēc sākumstāvokļa) serokonversiju. Aktīvajām pētījuma grupām salīdzinājums veikts ar placebo.

10. tabula. Efektivitāte un terapijas norādījumu ievērošana pētījumā CO-US-104-0380 (Partners PrEP)

Pētījuma zāļu kvantitatīvā noteikšana	Ar tenofovīru atklāto/kopējo paraugu skaits (%)		Riska prognoze aizsardzībai pret HIV-1: tenofovīra atklāšana salīdzinājumā ar neatklāšanu	
	Gadījums	Kohorta	Relatīvā riska samazināšanās (95% TI)	p vērtība
FTC/ tenofovīra disoprosila grupa ^a	3/12 (25%)	375/465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Tenofovīra disoprosila grupa ^a	6/17 (35%)	363/437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Apakšpētījums par terapijas norādījumu ievērošanu	Apakšpētījuma par terapijas norādījumu ievērošanu dalībnieki ^b		Relatīvā riska samazināšanās (95% TI)	p vērtība
	Placebo	245 mg tenofovīra disoprosila + emtricitabīns/tenofovīra disoprosils		
Serokonversijas/N ^b	14/404 (3,5%)	0/745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a gadījums = HIV serokonvertors; kohorta = 100 nejauši atlasītas personas no katras — 245 mg tenofovīra disoprosila un emtricitabīna/tenofovīra disoprosila — grupas. Lai atklātu tenofovīra līmeni plazmā, tika izvērtēti tikai gadījuma un kohortas paraugi, kas paņemti no personām, kuras randomizētas 245 mg tenofovīra disoprosila vai emtricitabīna/tenofovīra disoprosila lietošanai.

^b Apakšpētījuma dalībnieki saņēma aktīvu terapijas norādījumu ievērošanas kontroli, piem., tika veiktas nepaziņotas mājas vizītes un tablešu skaitīšana, kā arī sniegtas konsultācijas par atbilstības ievērošanu saistībā ar pētījuma zālēm.

Pediatriskā populācija

Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 12 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta.

HIV-1 infekcijas ārstēšana pediatriskajā populācijā

Pediatriskajā populācijā ar HIV-1 infekciju nav veikti klīniskie pētījumi ar emtricitabīnu/tenofovīra disoprosilu.

Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila klīniskā efektivitāte un drošums ir pierādīti pētījumos, kuros emtricitabīns un tenofovīra disoprosils lietots monoterapijas veidā.

Pētījumi ar emtricitabīnu

Attiecībā uz zīdaiņiem un bērniem, kas vecāki par 4 mēnešiem, vairums pacientu, kas lietoja emtricitabīnu, sasniegta vai saglabāta pilnīga HIV-1 RNS supresija plazmā 48 nedēļu laikā (89% sasniegta rādītāju ≤ 400 kopijas/ml, bet 77% sasniegta rādītāju ≤ 50 kopijas/ml).

Pētījumi ar tenofovīra disoprosilu

Pētījumā GS-US-104-0321 87 ar HIV-1 inficēti pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu, 48 nedēļas tika ārstēti ar tenofovīra disoprosilu ($n = 45$) vai placebo ($n = 42$) kombinācijā ar optimizētu pamatshēmu (OPS). Pētījuma ierobežojumu dēļ netika pierādīts tenofovīra disoprosila terapijas ieguvums salīdzinājumā ar placebo, pamatojoties uz HIV-1 RNS koncentrāciju plazmā 24. nedēļā. Tomēr, pamatojoties uz pētījumu ar pieaugušajiem ekstrapolētajiem datiem un salīdzinot farmakokinētikas datus, pusaudžiem ir paredzams ārstēšanas ieguvums (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar tenofovīra disoprosilu vai placebo, vidējais KMB Z skalas rādītājs mugurkaula jostas daļas skriemeļos sākuma stāvoklī bija attiecīgi $-1,004$ un $-0,809$ un vidējais visa ķermeņa KMB Z skalas rādītājs sākuma stāvoklī bija attiecīgi $-0,866$ un $-0,584$. Vidējās izmaiņas 48. nedēļā (dubultaklās fāzes beigās) bija $-0,215$ un $-0,165$ mugurkaula jostas daļas skriemeļu KMB Z skalā un $-0,254$ un $-0,179$ visa ķermeņa KMB Z skalā attiecīgi tenofovīra disoprosila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. Vidējais KMB pieauguma ātrums bija mazāks tenofovīra disoprosila grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. 48. nedēļā sešiem pusaudžiem tenofovīra disoprosila grupā un vienam pusaudzim placebo grupā konstatēja būtisku KMB samazinājumu mugurkaula jostas daļas skriemeļos (definēts kā samazinājums $> 4\%$). 28 pacientiem, kuri 96 nedēļas tika ārstēti ar tenofovīra disoprosilu, KMB Z skalas rādītājs samazinājās par $-0,341$ mugurkaula jostas daļas skriemeļos un par $-0,458$ visā ķermenī.

Pētījumā GS-US-104-0352 97 pacienti vecumā no 2 līdz < 12 gadiem, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu un kuriem bija panākta stabila vīrusu supresija, lietojot stavudīnu vai zidovudīnu saturošas shēmas, tika randomizēti vai nu grupā, kurā stavudīnu vai zidovudīnu nomainīja ar tenofovīra disoprosilu ($n = 48$), vai grupā, kurā turpināja lietot sākotnējo shēmu ($n = 49$); abas grupas ārstēšanu saņēma 48 nedēļas. 48. nedēļā 83% pacientu tenofovīra disoprosila terapijas grupā un 92% pacientu stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā HIV-1 RNS koncentrācija bija < 400 kopijas/ml. Atšķirību to pacientu proporcijā, kuri 48. nedēļā saglabāja rādītāju < 400 kopijas/ml, galvenokārt ietekmēja lielāks ārstēšanu pārtraukušo pacientu skaits tenofovīra disoprosila terapijas grupā. Izslēdzot no analīzes trūkstošos datus, tika konstatēts, ka 91% pacientu tenofovīra disoprosila terapijas grupā un 94% pacientu stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā 48. nedēļā saglabāja HIV-1 RNS koncentrāciju < 400 kopijas/ml.

Pediatriskajiem pacientiem ziņots par KMB samazināšanos. Pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar tenofovīra disoprosilu vai arī stavudīnu vai zidovudīnu, vidējais KMB Z-skalas rādītājs mugurkaula jostas daļas skriemeļos sākuma stāvoklī bija attiecīgi $-1,034$ un $-0,498$ un vidējais visa ķermeņa KMB Z-skalas rādītājs sākuma stāvoklī bija attiecīgi $-0,471$ un $-0,386$. Vidējās izmaiņas 48. nedēļā (randomizētās fāzes beigās) bija $0,032$ un $0,087$ mugurkaula jostas daļas skriemeļu KMB Z skalā un $-0,184$ un $-0,027$ visa ķermeņa KMB Z skalā attiecīgi tenofovīra disoprosila grupā salīdzinājumā ar stavudīna vai zidovudīna grupu. Vidējais kaulu masas pieauguma ātrums mugurkaula jostas daļas skriemeļos 48. nedēļā bija līdzīgs tenofovīra disoprosila terapijas grupā un stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā. Visa ķermeņa kaulu masas pieaugums bija mazāks tenofovīra disoprosila terapijas grupā salīdzinājumā ar stavudīna vai zidovudīna terapijas grupu. 48. nedēļā vienam pacientam tenofovīra disoprosila grupā konstatēja būtisku ($> 4\%$) KMB samazinājumu mugurkaula jostas daļas skriemeļos, taču šādu samazinājumu nekonstatēja nevienam pacientam stavudīna vai zidovudīna terapijas grupā. 64 pacientiem, kuri 96 nedēļas lietoja ārstēšanu ar tenofovīra disoprosilu, KMB Z skalas rādītājs samazinājās par $-0,012$ mugurkaula jostas daļas skriemeļos un par $-0,338$ visā ķermenī. KMB Z skalas rādītājs netika koriģēts attiecībā pret augumu un svaru.

Pētījumā GS-US-104-0352 8 no 89 pediatriiskajiem pacientiem (9,0%), kuri lietoja tenofovīra disopoksilu, pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disopoksila lietošanu (vidējais tenofovīra disopoksila lietošanas laiks bija 331 nedēļas).

Pirmskontakta profilakse pediatriiskajā populācijā

Paredzams, ka emtricitabīna/tenofovīra disopoksila efektivitāte un drošums pirmskontakta profilaksē pusaudžiem, kuri ievēro dienas devu, būs līdzīgs kā pieaugušajiem ar tādu pašu devas lietošanas ievērošanu. Iespējamā ietekme uz nierēm un kauliem, ilgstoši lietojot emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu pirmskontakta profilaksē pusaudžiem, nav skaidra (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Vienas emtricitabīna/tenofovīra disopoksila fiksētās kombinācijas apvalkotās tabletes bioekvivalence ar vienu emtricitabīna 200 mg cieto kapsulu un vienu tenofovīra disopoksila 245 mg apvalkoto tableti tika noteikta pēc vienreizējas devas lietošanas veseliem cilvēkiem tukšā dūšā. Pēc perorālas emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošanas veseliem cilvēkiem, emtricitabīns un tenofovīra disopoksils ātri uzsūcas, un tenofovīra disopoksils tiek pārvērsts par tenofovīru. Maksimālā emtricitabīna un tenofovīra koncentrācija serumā vērojama 0,5–3,0 h pēc lietošanas tukšā dūšā. Emtricitabīna/tenofovīra disopoksila lietošana kopā ar uzturu aizkavēja maksimālās tenofovīra koncentrācijas sasniegšanu par aptuveni 45 minūtēm un palielināja tenofovīra AUC un C_{max} attiecīgi par aptuveni 35% un 15%, lietojot kopā ar ļoti treknu vai vieglu maltīti, salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Lai padarītu optimālāku tenofovīra uzsūkšanos, emtricitabīnu/tenofovīra disopoksilu ieteicams lietot kopā ar pārtiku.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas noteikts, ka emtricitabīna un tenofovīra izklijes tilpums ir attiecīgi aptuveni 1,4 l/kg un 800 ml/kg. Pēc emtricitabīna vai tenofovīra disopoksila perorālas lietošanas emtricitabīns un tenofovīrs plaši izplatās organismā. *In vitro* ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistījās < 4% emtricitabīna un neatkarīgi no koncentrācijas 0,02–200 µg/ml robežās. *In vitro* tenofovīra saistīšanās ar plazmas vai seruma olbaltumiem bija attiecīgi mazāka nekā 0,7 un 7,2%, ja tenofovīra koncentrācija bija 0,0–25 µg/ml robežās.

Biotransformācija

Emtricitabīna metabolisms ir ierobežots. Emtricitabīna biotransformācija ietver tiola daļas oksidēšanu, veidojot 3'-sulfoksīda diastereomērus (aptuveni 9% devas), un konjugāciju ar glikuronskābi, veidojot 2'-O-glikuronīdu (aptuveni 4% devas). *In vitro* pētījumos noskaidrots, ka ne tenofovīra disopoksils, ne tenofovīrs nav CYP450 enzīmu substrāti. Ne emtricitabīns, ne tenofovīrs *in vitro* nedomāca zāļu metabolismu, ko mediē kāda no galvenajām cilvēka CYP450 izoformām, kas iesaistīta zāļu biotransformācijā. Emtricitabīns nedomāc arī uridīna-5'-difosfoglikuroniltransferāzi, glikuronidēšanu nodrošinošo enzīmu.

Eliminācija

Emtricitabīns tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm, visa deva tiek konstatēta urīnā (aptuveni 86%) un izkārnījumos (aptuveni 14%). Trīspadsmit procenti emtricitabīna devas konstatēja urīnā trīs metabolītu veidā. Emtricitabīna sistēmiskais klīrenss vidēji bija 307 ml/min. Pēc perorālas lietošanas emtricitabīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 10 stundas.

Tenofovīrs tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm gan ar filtrācijas, gan aktīvas tubulāras transportsistēmas palīdzību, aptuveni 70–80% devas pēc intravenozas ievadīšanas izdalījās nemainītā veidā urīnā. Tenofovīra šķietamais klīrenss bija vidēji aptuveni 307 ml/min. Noteikts, ka renālais

klīrenss ir aptuveni 210 ml/min, kas pārsniedz glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tas liecina, ka aktīvā tubulārā sekrēcija ir svarīga tenofovīra eliminācijas daļa. Pēc perorālas lietošanas tenofovīra eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12–18 stundas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem (> 65 gadus veciem) emtricitabīna vai tenofovīra farmakokinētikas (lietots kā tenofovīra disoproksils) pētījumi nav veikti.

Dzimums

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika vīriešiem un sievietēm ir līdzīga.

Etniskā piederība

Nav konstatētas klīniski nozīmīgas emtricitabīna farmakokinētikas atšķirības dažādās etniskās piederības pārstāvjiem. Tenofovīra farmakokinētika (lietots kā tenofovīra disoproksils) dažādām etniskām grupām nav speciāli pētīta.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētikas pētījumi bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadus veciem) ar emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu nav veikti. Tenofovīra farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā tika izvērtēta 8 ar HIV–1 inficētiem pusaudžu vecuma pacientiem (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem) ar ķermeņa masu ≥ 35 kg un 23 ar HIV–1 inficētiem bērniem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem. Šiem pediatriskajiem pacientiem, kas katru dienu saņēma perorālas 245 mg tenofovīra disoproksila devas jeb 6,5 mg tenofovīra disoproksila uz kg ķermeņa masas līdz maksimālajai 245 mg devai, panāktā tenofovīra iedarbība bija līdzīga iedarbībai, kas tika sasniegta pieaugušajiem, kuri vienreiz dienā saņēma 245 mg tenofovīra disoproksila devu. Farmakokinētiskie pētījumi ar tenofovīra disoproksilu nav veikti bērniem līdz 2 gadu vecumam. Visumā emtricitabīna farmakokinētika zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem (4 mēnešu – 18 gadu vecumā) parasti ir līdzīga kā pieaugušajiem.

Pamatojoties uz emtricitabīna un tenofovīra līdzīgu iedarbību uz HIV-1 inficētiem pusaudžiem un pieaugušajiem, kā arī emtricitabīna un tenofovīra līdzīgu iedarbību uz HIV-1 inficētiem un neinficētiem pieaugušajiem, paredzams, ka emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika (lietots kā tenofovīra disoproksils) HIV-1 inficētiem un neinficētiem pusaudžiem būs līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Pieejami ierobežoti farmakokinētikas dati par emtricitabīna un tenofovīra vienlaicīgu lietošanu atsevišķu preparātu veidā vai fiksētās devas kombinācijas veidā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Farmakokinētikas parametrus galvenokārt noteica pēc vienreizēju 200 mg emtricitabīna vai 245 mg tenofovīra disoproksila devu lietošanas ar HIV neinficētām personām, ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem. Nieru darbības traucējumu pakāpe bija izteikta atbilstoši sākotnējam kreatinīna klīrensam (CL_{kr}) (normāla nieru darbība, ja $CL_{kr} > 80$ ml/min; viegli nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 50–79$ ml/min; vidēji smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 30–49$ ml/min un smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 10–29$ ml/min).

Emtricitabīna vidējā (%CV) iedarbība palielinājās no 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ personām ar normālu nieru darbību līdz 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ un 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ attiecīgi personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Tenofovīra vidējā (%CV) iedarbība palielinājās no 2 185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ personām ar normālu nieru darbību līdz attiecīgi 3 064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6 009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ un 15 985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ personām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, gaidāms, ka palielināts emtricitabīna/tenofovīra disoprosila devu lietošanas starplaiks radīs augstāku maksimālo koncentrāciju plazmā un zemāku C_{min} līmeni nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Personām ar nieru slimību beigu stadijā (NSBS), kuriem nepieciešama hemodialīze, zāļu iedarbība starp dialīzes seansiem stipri palielinājās, 72 stundu laikā sasniedzot 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ emtricitabīnam, un 48 stundu laikā sasniedzot 42 857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ tenofovīram.

Tika veikts neliels klīniskais pētījums, lai novērtētu tenofovīra disoprosila drošumu, pretvīrusu aktivitāti un farmakokinētiku kombinācijā ar emtricitabīnu HIV inficētiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Pacientu apakšgrupai ar sākotnēju kreatinīna klīrensu starp 50 un 60 ml/min, kas saņēma devu reizi dienā, novēroja 2-4 reizes lielāku tenofovīra iedarbību un nieru darbības pasliktināšanos.

Emtricitabīna un tenofovīra farmakokinētika (lietots kā tenofovīra disoprosils) pediatrikajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pētīta. Dati nav pieejami, lai sniegtu ieteikumus par devām (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Emtricitabīna/tenofovīra disoprosila farmakokinētika personām ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Emtricitabīna farmakokinētika nav pētīta ar HBV neinficētām personām ar dažādas pakāpes aknu mazspēju. Visumā emtricitabīna farmakokinētika ar HBV inficētām personām parasti bija līdzīga kā veseliem un ar HIV inficētiem pacientiem.

Ar HIV neinficētām personām, kurām bija dažādas pakāpes aknu darbības traucējumi izteikti atbilstoši Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikācijai, ordinēja vienreizēju 245 mg tenofovīra disoprosila devu. Personām ar aknu darbības traucējumiem tenofovīra farmakokinētika būtiski nemainījās, kas liecina, ka šiem cilvēkiem deva nav jāmaina. Vidējie (% CV) tenofovīra C_{max} un $\text{AUC}_{0-\infty}$ raksturlielumi veselām personām bija attiecīgi 223 (34,8%) ng/ml un 2 050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ salīdzinājumā ar 289 (46,0%) ng/ml un 2 310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un 305 (24,8%) ng/ml un 2 740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Emtricitabīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par emtricitabīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Tenofovīra disoprosils

Neklīniskajos farmakoloģiskā drošuma pētījumos iegūtie dati par tenofovīra disoprosilu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem, izmantojot klīniski līdzvērtīgas vai lielākas devas un iedarbības ilgumu, iespējami klīniski nozīmīgas toksiskas izmaiņas tika novērotas nierēs, kaulos, kā arī novēroja fosfātu koncentrācijas pazemināšanos serumā. Toksiskā ietekme uz kauliem tika diagnosticēta kā osteomalācija (pērtiķiem) un samazināts KMB (žurkām un suņiem). Toksisku ietekmi uz kauliem jaunām pieaugušām žurkām un suņiem novēroja pie iedarbības, kas ≥ 5 reizes pārsniedza iedarbību pediatrikās populācijas vai pieaugušiem pacientiem; toksisku ietekmi uz kauliem juvenīliem inficētiem pērtiķiem novēroja pie ļoti spēcīgas iedarbības pēc subkutānas devas ievadīšanas (≥ 40 reizes spēcīgāka iedarbība nekā pacientiem). Pētījumu rezultāti ar žurkām un pērtiķiem liecināja, ka pastāv ar vielu saistīta fosfāta uzsūkšanās samazināšanās zarnās ar iespējamu sekundāru KMB samazināšanos.

Genotoksicitātes pētījumi *in vitro* uzrādīja pozitīvus rezultātus peļu limfomas testā, nepārliciecinotus rezultātus vienā no celmiem, kuri tika lietoti Eimsa testā, un vāji pozitīvus rezultātus UDS testā ar primāriem žurku hepatocītiem. Taču rezultāti bija negatīvi *in vivo* peles kaulu smadzeņu kodoliņu testā.

Perorālas lietošanas kancerogenitātes pētījumi ar žurkām un pelēm tikai atklāja nelielu divpadsmitpirkstu zarnas audzēju sastopamību pie ļoti augstām devām pelēm. Maz ticams, ka šie audzēji būtu attiecināmi uz cilvēkiem.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām un trušiem neuzrādīja ietekmi uz pārošanās, auglības, grūsnības vai augļa parametriem. Tomēr perinatālās un postnatālās toksicitātes pētījumā tenofovīra disoproksils mazināja mazuļu dzīvotspējas indeksu un ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas.

Emtricitabīna un tenofovīra disoproksila kombinācija

Vienu mēnesi vai īsākos genotoksicitātes pētījumos vai atkārtotu devu toksicitātes pētījumā, lietojot šo divu sastāvdaļu kombināciju, nekonstatēja toksikoloģiskās ietekmes pastiprināšanos, salīdzinot ar atsevišķu sastāvdaļu lietošanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Celuloze, mikrokristāliskā
Hidroksipropilceluloze, daļēji aizvietota
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts

Apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Briljantzilā FCF alumīnija laka (E133)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pudele

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

HDPE pudeles ar baltu, necaurspīdīgu, polipropilēna skrūvējamu vai baltu, necaurspīdīgu, polipropilēna bērniem neatveramu vāciņu, alumīnija aizdari un desikantu.

Iepakojuma lielumi: 30 vai 90 apvalkotās tabletes un vairāku pudeļu iepakojums pa 90 apvalkotām tabletēm (3 iepakojumi pa 30 tabletēm).

Aukstās formas blisters, laminēts ar gravētu desikanta slāni vienā pusē un stingru alumīnija foliju — otrā pusē.

Iepakojuma lielumi: 30 apvalkotās tabletes un dozējamu vienību blistera iepakojums, kurā ir 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 apvalkotā tablete.

Aukstās formas blisters ar (OPA/Alumīnija foliju/PVH) vienā pusē un rūdītu alumīnija foliju otrā pusē.

Iepakojuma lielumi: 30 apvalkotās tabletes un dozējamu vienību blistera iepakojums, kas satur 30 x 1, 90 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 16. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 22. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka visi ārsti, kuri, kā sagaidāms, parakstīs/lietos Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan pieaugušajiem un pusaudžiem pirmskontakta profilaksei,

saņem ārsta informatīvo komplektu, kas satur zāļu aprakstu un attiecīgo informatīvo brošūru, kā izklāstīts tālāk:

- Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi zāļu parakstītājiem “Svarīga drošuma informācija zāļu parakstītājiem par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan pirmskontakta profilakses indikācijai”.
- Pirmskontakta profilakses kontrolsaraksts zāļu parakstītājiem.
- Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi riskam pakļautam indivīdam “Svarīga informācija par Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, lai samazinātu inficēšanās ar cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV) risku”.
- Pirmskontakta profilakses atgādinājumu kartiņa.

Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi zāļu parakstītājiem:

- Galvenās drošuma informācijas saistībā ar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanu pirmskontakta profilaksei atgādinājums.
- Faktoru, kas palīdz identificēt augstam HIV–1 iegūšanas riskam pakļautus indivīdus, atgādinājums.
- Atgādinājums par rezistences pret zālēm HIV–1 ārstēšanai attīstību ar HIV–1 inficētiem indivīdiem, kuriem netika noteikta diagnoze.
- Sniedz drošuma informāciju par terapijas norādījumu ievērošanu, HIV testēšanu, nieru, kaulu un HBV statusu.

Pirmskontakta profilakses kontrolsaraksts zāļu parakstītājiem:

- Atgādinājumi par izmeklējumiem/konsultācijām sākotnējā vizītē un apsekošanas laikā.

Informatīvā brošūra par pirmskontakta profilaksi riskam pakļautam indivīdam (nodrošina veselības aprūpes pakalpojumu sniedzējs):

- Atgādinājumi par to, kas jāzina indivīdam pirms Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas un lietošanas laikā, lai samazinātu HIV infekcijas iegūšanas risku.
- Atgādinājums par ieteiktās lietošanas shēmas stingras ievērošanas svarīgumu.
- Sniedz informāciju par to, kā lietot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.
- Sniedz informāciju par iespējamām blakusparādībām.
- Sniedz informāciju par to, kā uzglabāt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Pirmskontakta profilakses atgādinājumu kartiņa riskam pakļautam indivīdam (nodrošina veselības aprūpes pakalpojumu sniedzējs):

- Atgādinājumi ievērot devu lietošanas plānu.
- Atgādinājums ierasties uz iepļānotajām vizītēm klīnikā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMS (BLISTERI UN PUDELES) PUDELĪTES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete.

Pudeles

30 apvalkotās tabletes

90 apvalkotās tabletes

Blistera iepakojumi

30 apvalkotās tabletes

30 x 1 apvalkotās tabletes (viena deva kontūrligzdā)

90 x 1 apvalkotās tabletes (viena deva kontūrligzdā)

100 x 1 apvalkotās tabletes (viena deva kontūrligzdā)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

<tikai uz ārējā iepakojuma>

Atvēršanas datums:

Pudele: Pēc atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Jānorāda tikai uz ārējā iepakojuma]

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VAIRĀKU KASTĪŠU ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (WITH BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 (3 pudeles ar 30) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1133/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VAIRĀKU KASTĪŠU IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS (WITHOUT BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (maleāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

<tikai uz ārējā iepakojuma>

Atvēršanas datums:

Pēc atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1133/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Iekšķīgai lietošanai

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg apvalkotās tabletes emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas
3. Kā lietot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan un kādam nolūkam to lieto

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan satur divas aktīvās vielas - *emtricitabīnu* un *tenofovīra disoproksilu*. Abas šīs aktīvās vielas ir *pretretrovīrusu* zāles, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai. Emtricitabīns ir *nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors*, un tenofovīrs ir *nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitors*. Taču abas vielas kopumā pazīstamas kā NRTI un tās darbojas, traucējot enzīma (reversās transkriptāzes) normālo darbību, kas ir nozīmīga vīrusa vairošanās procesā.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tiek lietots cilvēka imūndeficīta vīrusa 1. tipa (HIV–1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem.**
- **Tas tiek lietots arī HIV ārstēšanai pusaudžiem vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg un kuri iepriekš jau saņēmuši ārstēšanu ar citām HIV zālēm, kas vairs nav iedarbīgas vai ir izraisījušas blakusparādības.**
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vienmēr jālieto kombinācijā ar citām zālēm HIV infekcijas ārstēšanai.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan var lietot atsevišķi lietoto emtricitabīna un tenofovīra disoproksila vietā tādās pašās devās.

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lieto arī, lai samazinātu HIV–1 infekcijas iegūšanas risku pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg, ikdienas ārstēšanā kopā ar drošāka seksa praksi:** skatīt 2. punktu, kurā sniegts saraksts ar piesardzības pasākumiem pret HIV infekciju.

2. Kas Jums jāzina pirms Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas

Nelietojiet Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan HIV ārstēšanai vai HIV iegūšanas riska samazināšanai, ja Jums ir alerģija pret emtricitabīnu, tenofovīru, tenofovīra disoproksilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

→ **Ja tālāk minētais attiecas uz Jums, nekavējoties informējiet ārstu.**

Pirms Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas, lai samazinātu HIV iegūšanas risku:

Šīs zāles var palīdzēt samazināt HIV iegūšanas risku vienīgi **pirms** inficēšanās.

- **Jums jābūt HIV negatīvam pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas, lai samazinātu HIV iegūšanas risku.** Veiciet pārbaudes, lai pārlicinātos, vai Jums jau nav HIV infekcijas. Nelietojiet šīs zāles, lai samazinātu risku, ja vien nav apstiprināts, ka esat HIV negatīvs. Cilvēkiem ar HIV šīs zāles jālieto kombinācijā ar citām zālēm.
- **Daudzos HIV testos var netikt uzrādīta nesena inficēšanās.** Ja Jums ir gripai līdzīga slimība, tas var nozīmēt, ka nesen esat inficējies ar HIV. Tālāk norādītas HIV infekcijas pazīmes:
 - nogurums;
 - drudzis;
 - locītavu vai muskuļu sāpes;
 - galvassāpes;
 - vemšana vai caureja;
 - izsitumi;
 - svīšana naktī;
 - palielināti limfmezgli uz kakla vai cirksnī.**→Pastāstiet savam ārstam par jebkuru gripai līdzīgu slimību,** kas Jums bijusi mēneša laikā pirms šo zāļu lietošanas sākšanas vai rodas jebkurā laikā, kad lietojat šīs zāles.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietojot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, lai samazinātu HIV iegūšanas risku:

- Lietojiet šīs zāles katru dienu, **lai samazinātu risku, nevis tikai tad, kad domājat, ka pastāv HIV infekcijas iegūšanas risks.** Neizlaidiet nevienu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan devu un nepārtrauciet to lietot. Devu izlaišana var palielināt HIV infekcijas iegūšanas risku.
- Regulāri veiciet HIV testus.
- Ja domājat, ka esat inficēts ar HIV, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts var izlemt veikt vairāk testu, lai pārlicinātos, vai joprojām esat HIV negatīvs.
- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošana pati par sevi nevar novērst HIV iegūšanu.**
 - Vienmēr nodarbojieties ar drošu seksu. Lietojiet prezervatīvus, lai samazinātu saskari ar sēklu, vaginālo šķidrumu vai asinīm.
 - Nedalieties ar personīgajiem priekšmetiem, uz kuriem var būt asinis vai ķermeņa šķidrumi, piemēram, ar zobu birstēm un žiletēm.
 - Nedalieties ar adatām vai citu injicēšanas vai zāļu aprīkojumu un nelietojiet tos atkārtoti.
 - Veiciet citu seksuāli transmisīvo infekciju, piemēram, sifilisa un gonorejas, testus. Šīs infekcijas palielina iespēju inficēties ar HIV.

Ja Jums rodas jebkādi citi jautājumi par to, kā nepieļaut HIV iegūšanu vai HIV nodošanu citiem cilvēkiem, vēršieties pie sava ārsta.

Lietojot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, lai ārstētu HIV vai samazinātu HIV iegūšanas risku:

- **Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils var ietekmēt nieru darbību.** Pirms un ārstēšanas laikā ārsts var likt veikt asins analīzes, lai novērtētu nieru darbību. Informējiet savu ārstu, ja Jums iepriekš bijusi nieru slimība vai analīzes liecina par nieru darbības traucējumiem. Šīs zāles nedrīkst lietot pusaudži, kuriem ir nieru darbības traucējumi. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, ārsts var ieteikt pārtraukt emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanu, savukārt, ja Jums jau ir HIV — lietot emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu retāk. Emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu lietot nav ieteicams, ja Jums ir smaga nieru slimība vai Jums tiek veikta dialīze.
- **Lūdzu, konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir osteoporoze, anamnēzē bijis kaulu lūzums vai pastāv kaulu problēmas.**

Kaulu problēmas (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un dažkārt izraisa lūzumus) ir arī iespējamās nieru kanāliņu šūnu bojājumu rezultātā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoproksils var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos. Visizteiktākā kaulu samazināšanās tika novērota klīniskajos pētījumos, kad HIV pacienti tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru.

Kopumā, tenofovīra disoproksila ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem un pediatriem pacientiem nav skaidra.

- **Lūdzu konsultējieties ar ārstu, ja Jums jau ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir arī aknu slimība, tostarp hronisks B vai C hepatīts, un kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir palielināts smagu un potenciāli letālu ar aknu darbību saistītu komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B vai C hepatīts, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanas shēmu.
- **Noskaidrojiet savu B hepatīta vīrusa (HBV) infekcijas statusu** pirms Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas sākšanas. Ja Jums ir HBV, pastāv nopietns aknu darbības traucējumu risks, ja pārtrauksiet emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanu, neatkarīgi no tā, vai Jums ir HIV. Ir svarīgi nepārtraukt emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu (skatīt 3. punktu “*Nepārtrauciet lietot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*”).
- **Ja esat vecāks par 65 gadiem, konsultējieties ar ārstu.** Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils nav pētīts pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.
- **Ja nepanesat laktozi, konsultējieties ar ārstu** (skatīt sadaļu “Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan satur laktozi” tālāk šajā punktā).

Bērni un pusaudži

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Citas zāles un Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Nelietojiet Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, ja Jūs jau lietojat citas zāles, kas satur šo zāļu sastāvdaļas (kas ir emtricitabīns un tenofovīra disoproksils) vai jebkādas citas pretvīrusu zāles, kas satur tenofovīru, lafenamīdu, lamivudīnu vai adefovīra dipivoksilu.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošana kopā ar citām zālēm, kas var kaitēt Jūsu nierēm: ir īpaši svarīgi pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm, tostarp:

- aminoglikozīdi (bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
- amfotericīns B (sēnīšinfekcijas ārstēšanai);
- foskarnets (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
- ganciklovīrs (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
- pentamidīns (infekciju ārstēšanai);
- vankomicīns (bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
- interleikīns-2 (vēža ārstēšanai);
- cidofovīrs (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).

Ja HIV ārstēšanai lietojat citas pretvīrusu zāles – proteāzes inhibitoru, ārsts var likt veikt asins analīzes, lai stingri kontrolētu nieru darbību.

Svarīgi arī pastāstīt ārstam, ja lietojat ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, lai ārstētu C hepatīta infekciju.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošana kopā ar citiem didanozīnu saturošiem līdzekļiem (HIV infekcijas ārstēšanai): emtricitabīna/tenofovīra disoproksila lietošana kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur didanozīnu, var paaugstināt didanozīna līmeni asinīs, un iespējama CD4 šūnu skaita samazināšanās. Reti ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisumu un laktātacidozi (palielināts pienskābes daudzums asinīs), kas dažkārt izraisa nāvi, kad vienlaicīgi tika lietotas tenofovīra disoproksilu un didanozīnu saturošas zāles. Ārsts uzmanīgi apsvērs, vai ārstēt Jūs ar tenofovīra un didanozīna kombināciju.

→ **Pastāstiet ārstam,** ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kopā ar uzturu un dzērienu

- Kad iespējams, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jālieto kopā ar pārtiku.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat lietojusi Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.

- **Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.** Tas ir tāpēc, ka šo zāļu aktīvās vielas izdalās cilvēkam ar mātes pienu.
- Sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.
- Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk ir jāapspriež ar ārstu.**

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Emtricitabīns/tenofovīra disoproksils var izraisīt reiboni. Ja Jums šo zāļu lietošanas laikā rodas reibonis, **nevadiet transportlīdzekli** un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan satur laktozi.

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.** Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan deva HIV ārstēšanai:

- **Pieaugušajiem:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.
- **Pusaudzēm vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.

Ieteicamā Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan deva HIV iegūšanas riska samazināšanai ir:

- **Pieaugušajiem:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.
- **Pusaudzēm vecumā no 12 līdz nepilniem 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 35 kg:** viena tablete katru dienu, kad iespējams, kopā ar ēdienu.

Ja Jums ir grūtības norīt, Jūs varat ar karotes galu saberzt tableti. Tad sajauciet pulveri ar aptuveni 100 ml (pusglāze) ūdens, apelsīnu vai vīnogu sulas un nekavējoties izdzeriet.

- **Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu.** Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.
- **Ja saņemat HIV infekcijas ārstēšanu,** ārsts parakstīs Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kopā ar citām pretretrovīrusu zālēm. Lai uzzinātu, kā lietot šīs zāles, skatiet citu pretretrovīrusu zāļu lietošanas instrukcijas.
- **Ja Jūs esat pieaugušais un lietojat šīs zāles, lai samazinātu HIV iegūšanas risku,** lietojiet tās katru dienu, nevis tikai tad, kad domājat, ka pastāv HIV infekcijas iegūšanas risks.

Vaicājiert padomu Jūsu ārstam, ja Jums ir jebkādi jautājumi par to, kā nepieļaut HIV iegūšanu vai HIV nodošanu citiem cilvēkiem.

Ja esat lietojis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan vairāk par ieteikto devu, sazinieties ar ārstu vai tuvāko ātrās palīdzības nodaļu. Paņemiet tablešu pudeli vai iepakojumu līdzi, tādējādi Jūs viegli varēsiet pastāstīt, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Ir svarīgi neizlaist Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan devu.

- **Ja Jūs to pamanāt 12 stundu laikā** kopš brīža, kad Jūs parasti lietojat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, lietojiet to, vēlams ar uzturu, cik ātri vien iespējams. Pēc tam nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- **Ja Jūs to pamanāt 12 vai vairāk stundas pēc laika,** kad Jūs parasti lietojat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, nelietojiet izlaisto devu. Uzgaidiet un nākamo devu, vēlams ar uzturu, lietojiet parastajā laikā.

Ja Jums ir vemšana mazāk nekā 1 stundu pēc Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lietošanas, lietojiet vēl vienu tableti. Ja Jums vemšana ir bijusi vairāk nekā 1 stundu pēc šo zāļu lietošanas, Jums nav jālieto vēl viena tablete.

Nepārtrauciet lietot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- **Ja lietojat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan HIV infekcijas ārstēšanai,** tablešu lietošanas pārtraukšana var samazināt ārsta ieteiktās pret-HIV terapijas efektivitāti.
- **Ja lietojat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, lai samazinātu HIV iegūšanas risku,** nepārtrauciet šo zāļu lietošanu un neizlaidiet nevienu devu. Šo zāļu lietošanas pārtraukšana vai devu izlaišana var palielināt HIV infekcijas iegūšanas risku.

→ **Nepārtrauciet lietot Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, nekonsultējoties ar ārstu.**
- **Ja Jums ir B hepatīts,** ir īpaši svarīgi, lai Jūs nepārtrauktu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ārstēšanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Jums var būt jāveic asins analīzes vairākus mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem ar progresējušu aknu slimību vai cirozi, ārstēšanās pārtraukšana nav ieteicama, jo tā var pastiprināt Jūsu hepatītu, kas var apdraudēt dzīvību.

→ **Nekavējoties informējiet ārstu** par jauniem vai neparastiem simptomiem pēc ārstēšanas pārtraukšanas, īpaši par simptomiem, ko Jūs saistāt ar B hepatīta infekciju.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības:

- **Laktātacidoze** (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir reta, taču potenciāli dzīvībai bīstama blakusparādība. Laktātacidoze biežāk rodas sievietēm – it īpaši, ja viņām ir liekais svars, un cilvēkiem ar aknu slimību. Turpmākās var būt laktātacidozes pazīmes:
 - dziļa, ātra elpošana;
 - miegainība;
 - slikta dūša, vemšana;
 - sāpes vēderā.
→ **Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt laktātacidoze, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**
- **Jebkādas iekaisuma vai infekcijas pazīmes.** Dažiem pacientiem ar progresējušu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām (infekcijas, kas parādās cilvēkiem ar vāju imūnsistēmu) anamnēzē, iepriekšēju infekciju izraisīta iekaisuma pazīmes un simptomi var parādīties drīz pēc pret-HIV ārstēšanas sākšanas. Tiek uzskatīts, ka šie simptomi rodas organisma imūnās reakcijas uzlabošanās dēļ, kas ļauj organismam cīnīties pret infekcijām, kas tajā var būt bez acīmredzamiem simptomiem.
- **Autoimūnie traucējumi,** kad imūnsistēma uzbrūk veselām organisma šūnām, arī var rasties pēc zāļu HIV infekcijas ārstēšanai lietošanas sākšanas. Autoimūnie traucējumi var rasties daudzus mēnešus pēc ārstēšanas sākuma. Pievērsiet uzmanību jebkādiem infekcijas vai citiem

simptomiem, piemēram:

- muskuļu vājums;
- vājums, kas sākas rokās un pēdās un pārvietojas uz rumpi;
- sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte.

→ **Ja Jūs pamanāt jebkuru iekaisuma vai infekcijas simptomu, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.**

Iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- caureja, vemšana, slikta dūša;
- reibonis, galvassāpes;
- izsitumi;
- vājuma sajūta.

Analīzēs var konstatēt arī:

- fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu kreatīnkināzes līmeni.

Bieži sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes, sāpes vēderā;
- miega traucējumi, neparasti sapņi;
- gremošanas traucējumi, kas rada nepatīkamu sajūtu pēc ēšanas, uzpūšanās sajūta, vēdera pūšanos;
- izsitumi (tostarp sarkani plankumi vai pūtītes, dažreiz ar pūšļu veidošanos un ādas pietūkumu), kas var būt alerģiska reakcija, nieze, ādas krāsas pārmaiņas, tostarp tumšāku ādas krāsas plankumu veidā;
- citas alerģiskas reakcijas, piemēram, sēkšana, pietūkums vai neskaidra sajūta galvā;
- kaulu blīvuma samazināšanās.

Analīzēs var konstatēt arī:

- mazu balto asins šūnu skaitu (samazināts balto asins šūnu skaits var padarīt Jūs jutīgāku pret infekciju);
- paaugstinātu triglicerīdu (taukskābju), žults vai cukura līmeni asinīs;
- aknu un aizkuņģa dziedzera darbības traucējumus.

Retāk sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- sāpes vēderā, ko izraisa aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- anēmija (mazs sarkano asins šūnu skaits);
- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes, muskuļu vājums, kas var rasties nieru kanāliņu šūnu bojājuma dēļ.

Analīzēs var konstatēt arī:

- kālija līmeņa pazemināšanos asinīs;
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs;
- pārmaiņas urīnā.

Reti sastopamas blakusparādības

(var ietekmēt līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- laktācidoze (skatīt sadaļu “Iespējamās nopietnās blakusparādības”);
- taukainas aknas;

- dzeltena ādas vai acu krāsa, nieze, vai sāpes vēderā, ko izraisa aknu iekaisums;
- nieru iekaisums, liela urīna daudzuma izdalīšanās un slāpes, nieru mazspēja, nieru kanāliņu šūnu bojājums;
- mīkstāki kauli (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus);
- sāpes mugurā, ko izraisa nieru darbības problēmas.

Nieru kanāliņu šūnu bojājums var būt saistīts ar muskuļu sabrukumu, mīkstākiem kauliem (ar kaulu sāpēm un dažkārt izraisot lūzumus), muskuļu sāpēm, muskuļu vājumu un kālija vai fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs.

→ **Jā Jūs pamanāt jebkādas iepriekš minētās blakusparādības vai kāda blakusparādība kļūst nopietna, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.**

Tālāk norādīto blakusparādību biežums nav zināms.

- **Kaulu problēmas.** Dažiem pacientiem, kas lieto kombinētās pretretrovīrusu zāles, kā emtricitabīnu/tenofovīra disoproksilu, var rasties kaulu slimība *osteonekroze* (kaulaudu bojāeja, ko izraisa kaula apasīņošanas zudums). Daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem var būt ilgstoša šo zāļu lietošana, kortikosteroīdu lietošana, alkoholisko dzērienu lietošana, ļoti vāja imūnsistēma un liekais svars. Osteonekrozes pazīmes ir:
 - locītavu stīvums;
 - smeldze un sāpes locītavās (īpaši gūžas, ceļa un pleca locītavā);
 - apgrūtināta kustība.

→ **Jā Jūs pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, pastāstiet ārstam.**

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Cita iedarbība uz bērniem

- Bērniem, kuri lietoja emtricitabīnu, ļoti bieži novērotas ādas krāsas pārmaiņas, tai skaitā:
 - tumšāki ādas plankumi.
- Bērniem bieži veidojās samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
 - tas var radīt bērnam nogurumu vai elpas trūkumu.

→ **Jā Jūs pamanāt jebkuru no šiem simptomiem, pastāstiet ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kārbīņas pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pudele: pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan satur

- **Aktīvās vielas ir emtricitabīns un tenofovīra disoproksils.** Katra apvalkotā tablete satur 200 mg emtricitabīna un 245 mg tenofovīra disoproksila (atbilst 300 mg tenofovīra disoproksila maleāta).
- **Citas sastāvdaļas ir** mikrokristāliskā celuloze, daļēji aizvietota hidroksipropilceluloze, sarkanais dzelzs oksīds (E172), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, laktozes monohidrāts (skatīt 2. apakšpunktu “Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan satur laktozi”), magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, briljanzilā FCF alumīnija laka (E133) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ārējais izskats un iepakojums

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan apvalkotās tabletes ir gaiši zaļas, apvalkotas, kapsulas formas, abpusēji izliektas tabletes, ar izmēriem 19,80 x 9,00 mm un iespiestu “M” vienā tabletes pusē un “ETD” — otrā pusē.

Šīs zāles ir pieejamas plastmasas pudelēs ar desikantu (NEĒST DESIKANTU) pa 30 vai 90 apvalkotām tabletēm katrā pudelē un vairāku pudeļu iepakojumā pa 90 apvalkotām tabletēm (3 iepakojumi pa 30 tabletēm), vai arī blisteros ar iestrādātu desikantu pa 30, 30 x 1, 90 x 1 vai 100 x 1 apvalkotām tabletēm un blisteros pa 30, 30 x 1, 90 x 1 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Lietuva
Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viatis SIA
Tel: +371 676 055 80

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <mm/yyyy>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.