|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000175866).Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ emtricitabine-tenofovir-disoproxil-mylan](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emtricitabine-tenofovir-disoproxil-mylan) |

**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conţine emtricitabină 200 mg şi tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conţine lactoză 93,6 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Un comprimat filmat biconvex, în formă de capsulă, de culoare verde, cu dimensiunile 19,80 mm x 9,00 mm, marcat cu „M” pe o faţă şi cu „ETD” pe cealaltă faţă

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Tratamentul infecției cu HIV-1:

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este indicat ca tratament antiretroviral combinat în tratarea adulţilor infectaţi cu HIV‑1 (vezi pct. 5.1).

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

Profilaxie ante-expunere (PrEP):

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este indicat în combinație cu practici privind creșterea siguranței actului sexual pentru profilaxia ante-expunere în vederea reducerii riscului infecției cu HIV-1 dobândită pe cale sexuală la adulții și adolescenții cu risc crescut (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie început sub supravegherea unui medic cu experienţă în tratarea infecţiei cu HIV.

Doze

*Tratamentul infecţiei cu HIV la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cu greutate corporală de minimum 35 kg:* un comprimat, o dată pe zi.

*Prevenția infecției cu HIV la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, cu greutate corporală de minimum 35 kg:* un comprimat, o dată pe zi.

Sunt disponibile medicamente separate cu emtricitabină şi tenofovir disoproxil pentru tratamentul infecției cu HIV‑1 în cazul în care este necesară întreruperea sau modificarea dozei unuia dintre componentele Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan. Vă rugăm să consultaţi Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

Dacă se omite o doză de emtricitabină/tenofovir disoproxil şi trec mai puţin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie luat cât mai curând posibil şi apoi trebuie să se revină la schema de administrare obișnuită. Dacă se omite o doză de emtricitabină/tenofovir disoproxil şi trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată şi este aproape momentul la care trebuie să fie administrată următoarea doză, doza omisă nu trebuie luată şi trebuie să se revină la schema de administrare obişnuită.

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

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici:*

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

*Insuficienţă renală*

Emtricitabina şi tenofovirul sunt eliminate prin excreţie renală, iar expunerea la emtricitabină şi tenofovir creşte la persoanele cu disfuncţie renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Adulţi cu insuficienţă renală

Emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie utilizat la persoanele cu o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr < 80 ml/minut numai dacă se consideră că potenţialele beneficii depăşesc eventualele riscuri. Vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări de dozare la adulţii cu insuficienţă renală

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Tratamentul infecției cu HIV‑1** | **Profilaxia ante-expunere**  |
| Insuficiență renală ușoară(ClCr 50‑80 ml/minut) | Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi (vezi pct. 4.4). | Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu ClCr 60-80 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu ClCr < 60 ml/minut întrucât nu a fost studiată la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).  |
| Insuficiență renală moderată (ClCr 30‑49 ml/minut) | Administrarea la intervale de 48 ore este recomandată pe baza modelelor datelor de farmacocinetică obţinute în cazul administrării unei doze unice de emtricitabină şi tenofovir disoproxil la subiecți neinfectați cu HIV, având grade variabile de insuficienţă renală (vezi pct. 4.4). | Nu este recomandat la această grupă de pacienți.  |
| Pacienți cu insuficiență renală(ClCr < 30 ml/minut) și hemodializă | Nu este recomandat deoarece scăderea corespunzătoare a dozei nu poate fi atinsă cu această combinaţie. | Nu este recomandat la această grupă de pacienți.  |

Copii şi adolescenţi cu insuficienţă renală:

Nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţa hepatică*

La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4. şi 5.2).

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea emtricitabinei/tenofovirului disoproxil la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare pe cale orală. Este de preferat ca Emtricitabina/Tenofovirul disoproxil Mylan să fie administrată împreună cu alimente.

Comprimatele filmate de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan pot fi dizolvate în aproximativ 100 ml de apă, suc de portocale sau suc de struguri şi luate imediat.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Utilizarea pentru profilaxia ante-expunere la persoanele cu statut necunoscut sau pozitiv la infecția cu HIV-1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Pacienți cu HIV‑1 cu mutații

Administrarea emtricitabinei/tenofovirului disoproxil trebuie evitată la pacienții cu HIV‑1 care prezintă mutația K65R tratați cu medicamente antiretrovirale (vezi pct. 5.1).

Strategia globală de prevenție a infecției cu HIV-1

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

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

*Riscul de rezistență cu infecție HIV-1 nedetectată*

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

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

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

*Importanța complianței la tratament*

Eficacitatea medicamentului emtricitabină/tenofovir disoproxil privind reducerea riscului de contactare a HIV-1 este ferm corelată cu complianța pacientului la tratament, așa cum s-a demonstrat prin concentraţiile de medicament măsurabile în sânge (vezi pct. 5.1). Persoanele neinfectate cu HIV-1 trebuie consiliate la intervale frecvente pentru a respecta strict schema de dozare zilnică recomandată pentru emtricitabină/tenofovir disoproxil.

Pacienţi cu infecţie cu virusul hepatitic B sau C

Pacienţii infectați cu HIV cu hepatită B sau C cronică care urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariţie a reacţiilor adverse severe la nivel hepatic, potenţial letale. Medicii trebuie să consulte ghidurile curente de tratament ale infecţiei cu HIV pentru conduita terapeutică a infecţiei cu HIV la pacienţii cu infecţie concomitentă cu virusul hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic C (VHC).

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

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

Tenofovirul disoproxil este indicat pentru tratamentul VHB, iar emtricitabina a demonstrat activitate împotriva VHB în studii farmacodinamice, dar siguranța și eficacitatea emtricitabinei/tenofovirului disoproxil nu au fost stabilite în mod specific la pacienții cu infecție cronică cu VHB.

Întreruperea tratamentului cu emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienţii infectaţi cu VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienţii infectaţi cu VHB care întrerup terapia cu emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie monitorizaţi cu atenţie, atât clinic cât şi prin analize de laborator, timp de cel puţin câteva luni după întreruperea tratamentului. Dacă este necesar, se poate relua tratamentul hepatitei B. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienţii cu boală hepatică în stadiu avansat sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate duce la decompensare hepatică.

Afecţiuni hepatice

Siguranţa şi eficacitatea emtricitabinei/tenofovirului disoproxil nu au fost stabilite la pacienţii cu afecțiuni hepatice preexistente semnificative. Farmacocinetica tenofovirului a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă hepatică şi nu este necesară ajustarea dozei. Farmacocinetica emcitrabinei nu a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Având în vedere rata minimă de metabolizare hepatică şi eliminarea pe cale renală a emtricitabinei, este puţin probabil să fie necesară ajustarea dozei de emtricitabină/Tenofovir disoproxil la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienţii infectaţi cu HIV‑1 cu disfuncţie hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvenţă crescută a anomaliilor funcţiei hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) şi trebuie monitorizaţi conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afecţiunii hepatice la aceşti pacienţi, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Efecte renale şi osoase la adulţi

*Efecte renale*

Emtricitabina şi tenofovirul sunt în principal eliminate prin rinichi, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară activă. În cursul utilizării tenofovirului disoproxil a fost observată apariţia insuficienţei renale, disfuncției renale, creșterea concentraţiilor de creatinină, a hipofosfatemiei şi a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcţiei renale

Înaintea iniţierii tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan pentru infecţia cu HIV‑1 sau profilaxia pre-expunere se recomandă calcularea clearance‑ului creatininei în cazul tuturor subiecților.

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

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

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

Gestionarea funcţiei renale la pacienţii infectaţi cu HIV­1

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

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

Gestionarea funcţiei renale în profilaxia ante-expunere

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

Efecte la nivelul osului

Anomaliile osoase, cum ar fi osteomalacia, care se poate manifesta sub formă de dureri osoase persistente sau agravante şi care contribuie ocazional la apariţia fracturilor, pot fi asociate cu tubulopatie renală proximală (vezi pct. 4.8) indusă de tenofovir disoproxil.

Dacă sunt suspectate sau detectate anomalii osoase se recomandă consult medical de specialitate.

*Tratamentul infecţiei cu HIV-1:*

Reducerea densității minerale osoase (DMO) a fost observată la administrarea de tenofovir disoproxil în studii clinice controlate randomizate cu o durată de până la 144 de săptămâni la pacienți infectați cu HIV sau VHB. Aceste reduceri ale DMO s-au ameliorat în general după întreruperea tratamentului.

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

*Profilaxia ante-expunere:*

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

Efecte renale şi osoase la copii şi adolescenţi

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

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

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

*Efecte renale*

În studiul clinic GS-US-104-0352, la copiii infectaţi cu HIV­1, cu vârste de 2 până la < 12 ani au fost raportate reacţii adverse renale care se pot încadra în tabloul unei tubulopatii renale proximale (vezi pct. 4.8 şi 5.1).

*Monitorizare renală*

Funcţia renală (clearance-ul creatininei şi fosfatul seric) trebuie evaluată înainte de inițierea administrării emtricitabină/tenofovir disoproxil pentru tratamentul HIV­1 sau pentru profilaxia ante-expunere şi aceasta trebuie monitorizată în timpul administrării (a se vedea mai sus).

*Monitorizarea funcţiei renale*

În cazul în care la un copil sau adolescent aflat sub tratament cu emtricitabină/tenofovir disoproxil este confirmată o valoare a fosfatului seric < 3,0 mg/dL (0,96 mmol/L), este necesară reevaluarea funcţiei renale în interval de o săptămână, incluzând dozări ale glucozei serice, potasiului seric şi glucozei urinare (vezi pct. 4.8 tubulopatie proximală). În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii renale, este necesar un consult nefrologic pentru a lua în considerare întreruperea utilizării emtricitabinei/tenofovir disoproxilului.

Întreruperea utilizării Emtricitabinei/tenofovir disoproxilului trebuie luată în considerare și în situația unui declin progresiv al funcției renale în absența unei alte cauze identificabile.

*Administrarea concomitentă cu alte medicamente şi riscul de toxicitate renală*

Se aplică aceleaşi recomandări ca în cazul adulţilor (vezi mai jos Administrarea concomitentă cu alte medicamente).

*Insuficienţa renală*

Emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie iniţiat la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală şi trebuie întrerupt la copiii şi adolescenţii care dezvoltă insuficienţă renală în timpul tratamentului cu emtricitabină/tenofovir disoproxil.

*Efecte osoase*

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

În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii osoase în timpul utilizării emtricitabinei/tenofovir disoproxilului, este necesar un consult endocrinologic şi/sau nefrologic.

Greutate corporală şi parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creştere a greutăţii corporale, a concentraţiilor lipidelor plasmatice şi a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parţial asociate cu controlul asupra bolii şi cu stilul de viaţă. În cazul creşterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creşterea greutăţii corporale nu există dovezi certe cu privire la administrarea unui tratament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice şi a glicemiei se realizează în conformitate cu ghidurile terapeutice stabilite pentru tratamentul infecţiei cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncţia mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot influența funcția mitocondrială în grade variabile, influența fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncţie mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuşi la analogi nucleozidici *in utero* şi/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S‑au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se ştie dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel naţional privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecţiei cu HIV.

Sindromul reactivării imune

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

Infecţii oportuniste

Pacienţii infectaţi cu HIV‑1 care primesc emtricitabină/tenofovir disoproxil sau orice alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecţii oportuniste şi alte complicaţii ale infecţiei cu HIV şi de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experienţă în tratarea pacienţilor cu afecţiuni asociate infecţiei cu HIV.

Osteonecroză

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

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Utilizarea emtricitabinei/tenofovirului disoproxil trebuie evitată în asociere cu sau după utilizarea recentă a unui medicament nefrotoxic (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă cu medicamente nefrotoxice nu poate fi evitată, funcţia renală trebuie monitorizată săptămânal.

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

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

Emtricitabina/tenofovirul disoproxil nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conţin emtricitabină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau alţi analogi de citidină cum este lamivudina (vezi pct. 4.5). Emtricitabina/tenofovirul disoproxil nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

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

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

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

*Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil şi didanozină:*

Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tratament triplu cu nucleozide

La pacienții infectați cu HIV‑1 au fost raportate rate crescute de eşec virusologic şi de apariţie a rezistenţei la tratament într‑un stadiu incipient când tenofovir disoproxil a fost administrat în asociere cu lamivudină şi abacavir sau în asociere cu lamivudină şi didanozină, o dată pe zi. Între lamivudină şi emtricitabină există o strânsă similaritate structurală, precum şi similarităţi de farmacocinetică şi farmacodinamie. De aceea, aceleaşi probleme pot apărea dacă emtricitabina/tenofovirul disoproxileste administrat împreună cu un al treilea analog nucleozidic.

Vârstnici

Emtricitabina/tenofovirul disoproxil nu a fost studiat la persoanele cu vârsta peste 65 ani. Persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani au o probabilitate crescută ca funcţia renală să fie diminuată, prin urmare, se impune precauţie în cazul administrării de emtricitabină/tenofovir disoproxil la persoanele vârstnice.

Excipienți

Emtricitabina/Tenofovirul disoproxil Mylan conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză‑galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Studii privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate doar la adulți.

Deoarece comprimatele combinate în doză fixă de emtricitabină/tenofovir disoproxil conţine emtricitabină şi tenofovir disoproxil, orice interacţiune descrisă pentru fiecare dintre aceste medicamente în mod separat poate să apară în cazul utilizării combinaţiei în doză fixă . Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Proprietăţile farmacocinetice în stare de echilibru ale emtricitabinei şi tenofovirului nu au fost influențate atunci când emtricitabina şi tenofovir disoproxil au fost administrate concomitent în comparaţie cu administrarea separată a fiecăruia dintre aceste medicamente.

Studiileclinice privind interacţiunile farmacocinetice şi cele *in vitro* au demonstrat că posibilitatea unor interacţiuni mediate de citocromul P450 între emtricitabină sau tenofovir disoproxil şi alte medicamente este scăzută.

Asocieri nerecomandate

Emtricitabina/tenofovirul disoproxil nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conţin emtricitabină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau alți analogi de citidină cum este lamivudina (vezi pct. 4.4). Emtricitabina/tenofovirul disoproxil nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

*Didanozină:* Administrarea concomitentă de emtricitabină/tenofovir disoproxil şi didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4 şi Tabelul 2).

*Medicamente eliminate pe cale renală:* Deoarece emtricitabina şi tenofovirul sunt eliminate în principal pe cale renală, administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan şi alte medicamente care scad funcţia renală sau sunt în competiţie pentru secreţia tubulară activă (de exemplu, cidofovir) poate determina creşterea concentraţiilor serice de emtricitabină, tenofovir şi/sau medicamente administrate concomitent.

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

Alte interacţiuni

Interacţiunile dintre emtricitabină/tenofovir disoproxil sau componenta(ele) sa(le) individuală(e) și alte medicamente sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos (creşterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”, de două ori pe zi prin „b.i.d.” şi o dată pe zi prin „q.d.”). Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere de 90% sunt prezentate în paranteze.

**Tabel 2: Interacţiuni între emtricitabină/tenofovir disoproxil sau componenta(ele) sa(le) individuală(e) şi alte medicamente**

| **Medicamentul în funcţie de clasa terapeutică** | **Efecte asupra concentraţiilor de medicament****Modificarea procentuală medie a ASC, Cmax, Cmin cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile****(mecanism)** | **Recomandări privind administrarea concomitentă de emtricitabină/tenofovir disoproxil****(emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)** |
| --- | --- | --- |
| ***ANTIINFECŢIOASE*** |
| **Antiretrovirale** |
| **Inhibitori de protează** |
| Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil(300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | Atazanavir:ASC: ↓ 25% (↓ 42 la ↓ 3)Cmax: ↓ 28% (↓ 50 la ↑ 5)Cmin: ↓ 26% (↓ 46 la ↑ 10)Tenofovir:ASC: ↑ 37%Cmax: ↑ 34%Cmin: ↑ 29% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Creşterea expunerii la tenofovir poate potenţa evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabină | Interacţiunea nu a fost studiată. |
| Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil(300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.) | Darunavir:ASC: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 22%Cmin: ↑ 37% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Creşterea expunerii la tenofovir poate potenţa evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Darunavir/Ritonavir/Emtricitabină | Interacţiunea nu a fost studiată. |
| Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil(400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) | Lopinavir/Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 32% (↑ 25 la ↑ 38)Cmax: ↔Cmin: ↑ 51% (↑ 37 la ↑ 66) | Nu se recomandă ajustarea dozei. Creşterea expunerii la tenofovir poate potenţa evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabină | Interacţiunea nu a fost studiată. |
| **INRT** |
| Didanozină/Tenofovir disoproxil | Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil şi didanozină a determinat o creştere cu 40‑60% a expunerii sistemice la didanozină. | Administrarea concomitentă de emtricitabină/tenofovir disoproxil şi didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4).Expunerea sistemică crescută la didanozină ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV-1.  |
| Didanozină/Emtricitabină | Interacţiunea nu a fost studiată. |
| Lamivudină/Tenofovir disoproxil | Lamivudină:ASC: ↓ 3% (↓ 8% până la ↑ 15)Cmax: ↓ 24% (↓ 44 până la ↓ 12)Cmin: NCTenofovir:ASC: ↓ 4% (↓ 15 până la ↑ 8)Cmax: ↑ 102% (↓ 96 până la ↑ 108)Cmin: NC | Lamivudină și emtricitabină/tenofovir disoproxil nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.4). |
| Efavirenz/Tenofovir disoproxil | Efavirenz:ASC: ↓ 4% (↓ 7 până la ↓ 1)Cmax: ↓ 4% (↓ 9 până la ↑ 2)Cmin: NCTenofovir:ASC: ↓ 1% (↓ 8 până la ↑ 6)Cmax: ↑ 7% (↓ 6 până la ↑ 22)Cmin: NC | Nu este necesară ajustarea dozei de efavirenz. |
| ***ANTIINFECȚIOASE*** |
| **Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic B (VHB)** |
| Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil | Adefovir dipivoxil:ASC: ↓ 11% (↓ 14 până la ↓ 7)Cmax: ↓ 7% (↓ 13 până la ↓ 0)Cmin: NCTenofovir:ASC: ↓ 2% (↓ 5 până la ↑ 0)Cmax: ↓ 1% (↓ 7 până la ↑ 6)Cmin: NC | Adefovir dipivoxil și Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan nu trebuie administrate concomitent (vezi pct 4.4). |
| **Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C (VHC)** |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Atazanavir/Ritonavir(300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi)1 | Ledipasvir:ASC: ↑ 96% (↑ 74 până la ↑ 121)Cmax: ↑ 68% (↑ 54 până la ↑ 84)Cmin: ↑ 118% (↑ 91 până la ↑ 150)Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 42% (↑ 34 până la ↑ 49)Atazanavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 63% (↑ 45 până la ↑ 84)Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 45% (↑ 27 până la ↑ 64)Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 47% (↑ 37 până la ↑ 58)Cmin: ↑ 47% (↑ 38 până la ↑ 57) | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă a tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și atazanavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Darunavir/Ritonavir(800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi)1 | Ledipasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Sofosbuvir:ASC: ↓ 27% (↓ 35 până la ↓ 18)Cmax: ↓ 37% (↓ 48 până la ↓ 25)GS‑3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Darunavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 48% (↑ 34 până la ↑ 63)Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 50% (↑ 42 până la ↑ 59)Cmax: ↑ 64% (↑ 54 până la ↑ 74)Cmin: ↑ 59% (↑ 49 până la ↑ 70) | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir rezultate din administrarea concomitentă a tenofovirului disoproxil și ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate tenofovirului disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu ledispasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi) | Ledipasvir:ASC: ↓ 34% (↓ 41 până la ↓ 25)Cmax: ↓ 34% (↓ 41 până la ↑ 25)Cmin: ↓ 34% (↓ 43 până la ↑ 24)Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Efavirenz:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 98% (↑ 77 până la ↑ 123)Cmax: ↑ 79% (↑ 56 până la ↑ 104)Cmin: ↑ 163% (↑ 137 până la ↑ 197) | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi) | Ledipasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Rilpivirină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 40% (↑ 31 până la ↑ 50)Cmax: ↔Cmin: ↑ 91% (↑ 74 până la ↑ 110) | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Dolutegravir(50 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS-3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ledipasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔DolutegravirASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 65% (↑ 59 până la ↑ 71)Cmax: ↑ 61% (↑ 51 până la ↑ 72)Cmin: ↑ 115% (↑ 105 până la ↑ 126) | Nu este necesară ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potenţa reacţiile adverse asociate cu tenofovir disoproxilul, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Atazanavir/Ritonavir(300 mg q.d./100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS-3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 42% (↑ 37 până la ↑ 49)Velpatasvir:ASC: ↑ 142% (↑ 123 până la ↑ 164)Cmax: ↑ 55% (↑ 41 până la ↑ 71)Cmin: ↑ 301% (↑ 257 până la ↑ 350)Atazanavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 39% (↑ 20 până la ↑ 61)Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 29% (↑ 15 până la ↑ 44)Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 55% (↑ 43 până la ↑ 68)Cmin: ↑ 39% (↑ 31 până la ↑ 48) | Concentraţiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir şi atazanavir/ritonavir pot potenţa reacţiile adverse asociate tenofovir disoproxilului, inclusiv tulburările renale. Siguranţa tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir şi un potenţator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinaţia trebuie utilizată cu precauţie, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Darunavir/Ritonavir(800 mg q.d./100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↓ 28% (↓ 34 până la ↓ 20)Cmax: ↓ 38% (↓ 46 până la ↓ 29)GS-3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 24% (↓ 35 până la ↓ 11)Cmin: ↔Darunavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 39% (↑ 33 până la ↑ 44)Cmax: ↑ 55% (↑ 45 până la ↑ 66)Cmin: ↑ 52% (↑ 45 până la ↑ 59) | Concentraţiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir şi darunavir/ritonavir pot potenţa reacţiile adverse asociate tenofovir disoproxilului, inclusiv tulburările renale. Siguranţa tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir şi un potenţator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinaţia trebuie utilizată cu precauţie, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Lopinavir/Ritonavir(800 mg/200 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↓ 29% (↓ 36 până la ↓ 22)Cmax: ↓ 41% (↓ 51 până la ↓ 29)GS-3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 30% (↓ 41 până la ↓ 17)Cmin: ↑ 63% (↑ 43 până la ↑ 85)Lopinavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 42% (↑ 27 până la ↑ 57)Cmin: ↔ | Concentraţiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir şi lopinavir/ritonavir pot potenţa reacţiile adverse asociate tenofovir disoproxilului, inclusiv tulburările renale. Siguranţa tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir şi un potenţator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinaţia trebuie utilizată cu precauţie, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Raltegravir(400 mg b.i.d) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS-3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Raltegravir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↓ 21% (↓ 58 până la ↑ 48)Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 45)Cmax: ↑ 46% (↑ 39 până la ↑ 54)Cmin: ↑ 70% (↑ 61 până la ↑ 79) | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potenţa reacţiile adverse asociate cu tenofovir disoproxilul, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↑ 38% (↑ 14 până la ↑ 67)GS-3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↓ 53% (↓ 61 până la ↓ 43)Cmax: ↓ 47% (↓ 57 până la ↓ 36)Cmin: ↓ 57% (↓ 64 până la ↓ 48)Efavirenz:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 81% (↑ 68 până la ↑ 94)Cmax: ↑ 77% (↑ 53 până la ↑ 104)Cmin: ↑ 121% (↑ 100 până la ↑ 143) | Se preconizează că administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir şi efavirenz va scădea concentraţiile plasmatice ale velpatasvir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir şi scheme care conţin efavirenz. |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil(200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS-3310072:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Rilpivirină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 46)Cmax: ↑ 44% (↑ 33 până la ↑ 55)Cmin: ↑ 84% (↑ 76 până la ↑ 92) | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potenţa reacţiile adverse asociate cu tenofovir disoproxilul, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/VelpatasvirVoxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg o dată pe zi)3 + Darunavir (800 mg o dată pe zi + Ritonavir (100 mg o dată pe zi + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 30%Cmin: F/OGS-3310072:ASC: ↔Cmax:↔Cmin: F/OVelpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Voxilaprevir:ASC: ↑ 143%Cmax:↑ 72%Cmin: ↑ 300%Darunavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↓ 34%Ritonavir:ASC: ↑ 45%Cmax: ↑ 60%Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 39%Cmax: ↑ 48%Cmin: ↑ 47% | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinaţia trebuie utilizată cu precauţie, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4) |
| Sofosbuvir(400 mg o dată pe zi) +Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 19% (↓ 40 până la ↑ 10)GS‑3310072:ASC: ↔Cmax: ↓ 23% (↓ 30 până la ↑ 16)Efavirenz:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 25% (↑ 8 până la ↑ 45)Cmin: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei.  |
| Ribavirină/Tenofovir disoproxil | Ribavirină:ASC: ↑ 26% (↑ 20 până la ↑ 32)Cmax: ↓ 5% (↓ 11 până la ↑ 1)Cmin: NC | Nu este necesară ajustarea dozei de ribavirină. |
| **Medicamente antivirale împotriva virusului herpetic**  |
| Famciclovir/Emtricitabină | Famciclovir:ASC: ↓ 9% (↓ 16 până la ↓ 1)Cmax: ↓ 7% (↓ 22 până la ↑ 11)Cmin: NCEmtricitabină:ASC: ↓ 7% (↓ 13 până la ↓ 1)Cmax: ↓ 11% (↓ 20 până la ↑ 1)Cmin: NC | Nu este necesară ajustarea dozei de famciclovir. |
| **Antimicobacteriene** |
| Rifampicină/Tenofovir disoproxil | Tenofovir:ASC: ↓ 12% (↓ 16 până la ↓ 8)Cmax: ↓ 16% (↓ 22 până la ↓ 10)Cmin: ↓ 15% (↓ 12 până la ↓ 9) | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| ***CONTRACEPTIVE ORALE*** |
| Norgestimat/Etinil estradiol/ Tenofovir disoproxil | Norgestimat:ASC: ↓ 4% (↓ 32 până la ↑ 34)Cmax: ↓ 5% (↓ 27 până la ↑ 24)Cmin: NCEtinil estradiol:ASC: ↓ 4% (↓ 9 până la ↑ 0)Cmax: ↓ 6% (↓ 13 până la ↑ 0)Cmin: ↓ 2% (↓ 9 până la ↑ 6) | Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinil estradiol. |
| ***IMUNOSUPRESOARE*** |
| Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabină | Tacrolimus:ASC: ↑ 4% (↓ 3 până la ↑ 11)Cmax: ↑ 3% (↓ 3 până la ↑ 9)Cmin: NCEmtricitabină:ASC: ↓ 5% (↓ 9 până la ↓ 1)Cmax: ↓ 11% (↓ 17 până la ↓ 5)Cmin: NCTenofovir:ASC: ↑ 6% (↓ 1 până la ↑ 13)Cmax: ↑ 13% (↑ 1 până la ↑ 27)Cmin: NC | Nu este necesară ajustarea dozei de tacrolimus. |
| ***ANALGEZICE NARCOTICE*** |
| Metadonă/Tenofovir disoproxil | Metadonă:ASC: ↑ 5% (↓ 2 până la ↑ 13)Cmax: ↑ 5% (↓ 3 până la ↑ 14)Cmin: NC | Nu este necesară ajustarea dozei de metadonă. |

NC = necalculat

F/O = fără obiect

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

2 Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.

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

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

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

Alăptarea

S‑a demonstrat că emtricitabina şi tenofovirul se excretă în laptele uman. Există informaţii insuficiente cu privire la efectele emtricitabinei şi tenofovirului asupra nou-născuţilor/sugarilor. Ca urmare, emtricitabina/tenofovirul disoproxil nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

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

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om cu privire la efectul emtricitabinei/tenofovirului disoproxil. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare ale emtricitabinei sau tenofovir disoproxil asupra fertilităţii.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s‑au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuşi, persoanele trebuie informate că s‑a observat apariţia ameţelilor în timpul tratamentului atât cu emtricitabină, cât şi cu tenofovir disoproxil.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

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

*Profilaxia ante-expunere:* Nu s-au identificat reacții adverse noi la emtricitabină/tenofovir disoproxil în cadrul a două studii clinice randomizate, controlate cu placebo (iPrEx, Partners PrEP) în care 2830 de adulți neinfectați cu HIV-1 au utilizat emtricitabină/tenofovir disoproxil o dată pe zi pentru profilaxia ante-expunere. Pacienții au fost monitorizaţi pentru o medie de 71 de săptămâni, respectiv 87 de săptămâni. Cea mai frecventă reacție adversă raportată în grupul de tratament cu emtricitabină/tenofovir disoproxil din cadrul studiului clinic iPrEx a fost cefaleea (1%).

Rezumatul reacţiilor adverse sub formă de tabel

Reacţiile adverse considerate cel puţin posibil a fi asociate tratamentului cu componentele emtricitabinei/tenofovirului disoproxil, pe baza experienţei studiilor clinice şi ulterior punerii pe piaţă a medicamentului la pacienții infectați cu HIV‑1, sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos, clasificate în funcţie de aparatele, sistemele şi organele afectate şi în funcţie de frecvenţă. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite ca foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100) sau rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000).

**Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel, asociate componentelor individuale ale emtricitabinei/tenofovirului disoproxil, pe baza experienţei din studiile clinice şi ulterioare punerii pe piaţă a medicamentului**

| **Frecvenţă** | **Emtricitabină** | **Tenofovir disoproxil** |
| --- | --- | --- |
| *Tulburări hematologice şi limfatice:* |
| Frecvente: | neutropenie |  |
| Mai puţin frecvente: | anemie2 |  |
| *Tulburări ale sistemului imunitar:* |
| Frecvente: | reacţii alergice |  |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie:* |
| Foarte frecvente: |  | hipofosfatemie1 |
| Frecvente: | hiperglicemie, hipertrigliceridemie |  |
| Mai puţin frecvente: |  | hipokaliemie1 |
| Rare: |  | acidoză lactică |
| *Tulburări psihice:* |
| Frecvente: | insomnie, vise anormale |  |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* |
| Foarte frecvente: | cefalee | ameţeli |
| Frecvente: | ameţeli | cefalee |
| *Tulburări gastro-intestinale:* |
| Foarte frecvente: | diaree, greaţă | diaree, vărsături, greaţă |
| Frecvente: | valori crescute ale amilazei inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie  | dureri abdominale, distensie abdominală, flatulenţă |
| Mai puţin frecvente: |  | pancreatită |
| *Tulburări hepatobiliare:* |
| Frecvente: | valori crescute ale aspartat aminotransferazei serice (AST) şi/sau valori crescute ale alanin aminotransferazei serice (ALT), hiperbilirubinemie | valori crescute ale transaminazelor serice |
| Rare: |  | steatoză hepatică, hepatită |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:* |
| Foarte frecvente: |  | erupţie cutanată tranzitorie |
| Frecvente: | erupţii veziculo-buloase, erupţii pustuloase, erupţii maculo-papulare, erupţie cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare)2 |  |
| Mai puţin frecvente: | angioedem3 |  |
| Rare: |  | angioedem |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* |
| Foarte frecvente: | valori crescute ale creatinkinazei |  |
| Frecvente |  | densitate minerală osoasă scăzută |
| Mai puţin frecvente: |  | rabdomioliză1, slăbiciune musculară1 |
| Rare: |  | osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă şi contribuind ocazional la apariţia fracturilor)1,3, miopatie1 |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* |
| Mai puţin frecvente: |  | valori crescute ale creatininei, proteinurie, tubulopatie renală proximală inclusiv sindromul Fanconi |
| Rare: |  | insuficienţă renală (acută şi cronică), necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstiţială acută)3, diabet insipid nefrogen |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:* |
| Foarte frecvente: |  | astenie |
| Frecvente: | dureri, astenie |  |

1 Această reacţie adversă poate să apară ca o consecinţă a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relaţie cauzală cu tenofovirul disoproxil în absenţa acestei afecţiuni.

2 La copii şi adolescenţi trataţi cu emtricitabină a fost raportată frecvent anemia, iar modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentare) au apărut foarte frecvent.

3 Această reacţie adversă a fost raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piaţă a medicamentului, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulţi sau în studiile clinice la copii şi adolescenţi infectaţi cu HIV, pentru emtricitabină sau în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil, pentru tenofovirul disoproxil. Categoria de frecvenţă „mai puţin frecvente” a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienţi cărora li s-a administrat emtricitabină în studii clinice randomizate, controlate (n = 1563) sau tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate şi în programul de acces prelungit (n = 7319).

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Insuficienţă renală*

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

*Acidoza lactică*

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

*Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creşteri ale greutăţii corporale, a concentraţiilor lipidelor plasmatice şi a glicemiei (vezi pct. 4.4).

*Sindromul reactivării imune*

La pacienţii infectaţi cu HIV, cu deficit imun sever la momentul iniţierii TARC, poate să apară o reacţie inflamatorie la infecţiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat faţă de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

*Osteonecroză*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienţii cu factori generali de risc dovediţi, boală cu HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Frecvenţa acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi

Evaluarea reacţiilor adverse asociate emtricitabinei este bazată pe experienţa din trei studii clinice pediatrice (n = 169) în care copii şi adolescenţi cu vârste între 4 luni şi 18 ani, infectaţi cu HIV, netrataţi anterior (n = 123) sau trataţi anterior (n = 46), au fost trataţi cu emtricitabină în combinaţie cu alte medicamente antiretrovirale. Pe lângă reacţiile adverse raportate la adulţi, anemia (9,5%) şi modificările de culoare ale pielii (31,8%) au apărut mai frecvent în studiile clinice la copii şi adolescenţi decât la adulţi (vezi pct. 4.8, *Rezumatul reacţiilor adverse sub formă de tabel*).

Evaluarea reacţiilor adverse asociate tenofovir disoproxilului este bazată pe două studii randomizate (GS-US-104-0321 şi GS-US-104-0352) ce au cuprins 184 copii şi adolescenţi infectaţi cu HIV­1 (vârste de 2 până la<18 ani) care au primit tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau cu placebo/comparator activ (n = 91) în combinaţie cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacţiile adverse semnalate la copiii şi adolescenţii trataţi cu tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil la adulţi (vezi pct. 4.8 *Rezumatul reacţiilor adverse sub formă de tabel* şi 5.1).

La copii şi adolescenţi au fost semnalate reduceri ale DMO. La adolescenţii infectaţi cu HIV­1 (cu vârste de 12 până la < 18 ani), scorurile Z ale DMO observate la subiecţii care au primit tenofovir disoproxil au fost mai mici decât la subiecţii care au primit placebo. La copiii infectaţi cu HIV­1 (cu vârste între 2 şi 15 ani), scorurile Z ale DMO observate la subiecţii care au trecut pe tenofovir disoproxil au fost mai mici decât la subiecţii care au rămas pe regimul terapeutic anterior cu stavudină sau zidovudină (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

În studiul GS-US-104-0352, 89 copii şi adolescenţi infectați cu HIV-1 cu o valoare mediană a vârstei de 7 ani (interval 2 până la 15 ani) au fost expuşi la tenofovir disoproxil pe o durată mediană de 331 săptămâni. Opt dintre cei 89 pacienţi (9,0%) au încetat tratamentul cu medicamentulul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu tenofovir disoproxil. Șapte pacienţi au prezentat valori estimate ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) între 70 şi 90 ml/min şi 1,73 m2. Dintre aceştia, 3 pacienţi au prezentat un declin semnificativ clinic al RFG estimate în timpul tratamentului, declin care s­a ameliorat în urma întreruperii tenofovir disoproxilului.

Alte grupe speciale de pacienţi

*Persoane cu insuficienţă renală:* Deoarece tenofovirul disoproxil poate provoca toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcţiei renale la orice adult cu insuficienţă renală, care primește emtricitabină/tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 5.2). Tratamentul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

*Pacienţi infectaţi concomitent cu HIV/VHB sau VHC*: în studiul GS-01-934, profilul reacţiilor adverse al emtricitabinei şi tenofovirului disoproxil la un număr limitat de pacienţi infectaţi cu HIV care erau infectați concomitent cu VHB (n = 13) sau VHC (n = 26). A fost similar celui observat la pacienţii infectaţi numai cu HIV. Totuşi, după cum este de aşteptat la acest grup de pacienţi, creşterea valorilor AST şi ALT s‑a produs mai frecvent decât în populaţia generală infectată cu HIV.

*Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului:* La pacienţii infectaţi cu VHB au fost observate manifestări clinice şi de laborator ale hepatitei, după întreruperea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, persoana trebuie monitorizat pentru a decela apariţia manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8) şi, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susţinere a funcţiilor vitale.

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

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

Emtricitabina şi tenofovirul sunt fosforilate de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat şi respectiv tenofovir difosfat. Studiile *in vitro* au evidenţiat că atât emtricitabina cât şi tenofovirul pot fi fosforilate complet în celule când sunt administrate concomitent. Emtricitabina trifosfat şi tenofovirul difosfat inhibă competitiv reverstranscriptaza HIV‑1, determinând astfel întreruperea lanţului de ADN.

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

Activitate antivirală *in vitro*

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

Rezistenţa

*In vitro:* Rezistenţa a fost observată *in vitro* şi la unii pacienţi infectaţi cu HIV‑1 din cauza dezvoltării mutaţiei M184V/I la emtricitabină sau a mutaţiei K65R la tenofovir. Virusurile rezistente la emtricitabină cu mutaţia M184V/I au demonstrat rezistenţă încrucişată la lamivudină, dar şi‑au menţinut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir şi zidovudină. Mutaţia K65R poate fi de asemenea selectată de abacavir sau didanozină, având ca rezultat o sensibilitate scăzută la aceste medicamente, precum şi la lamivudină, emtricitabină şi tenofovir. Administrarea de tenofovir disoproxil ar trebui evitată la pacienţii infectaţi cu HIV‑1 care prezintă mutaţia K65R. În plus, tenofovirul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstranscriptazei HIV‑1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, lamivudină şi tenofovir. HIV‑1 exprimând trei sau mai multe mutaţii asociate analogilor timidinei (MAT) care au inclus mutaţia M41L sau L210W a reverstranscriptazei, a indicat o sensibilitate scăzută la tenofovir disoproxil.

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

* Mutaţia M184V/I a apărut la 2/19 (10,5%) izolate analizate de la pacienţii din grupul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil/efavirenz şi la 10/29 (34,5%) izolate analizate de la pacienţii din grupul cu lamivudină/zidovudină/efavirenz (valoare p < 0,05, testul exact Fisher a comparat grupul cu emtricitabină+tenofovir disoproxil cu grupul cu lamivudină/zidovudină, pentru toţi pacienții).
* Niciun virus analizat nu a conţinut mutaţiile K65R sau K70E.
* Rezistenţa genotipică la efavirenz, predominant mutaţia K103N, a apărut la virusurile de la 13/19 (68%) dintre pacienţi în grupul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil/efavirenz şi la virusurile de la 21/29 (72%) dintre pacienţi în grupul comparator.

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

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

Date clinice

*Tratamentul infecției cu HIV-1:* Într-un studiu clinic deschis, randomizat (GS‑01‑934), pacienţii adulţi infectaţi cu HIV‑1, netrataţi anterior cu medicamente antiretrovirale au primit fie un tratament cu emtricitabină, tenofovir disoproxil şi efavirenz, administrat o dată pe zi (n = 255), fie o combinaţie fixă de lamivudină şi zidovudină administrată de două ori pe zi şi efavirenz o dată pe zi (n = 254). Pacienţilor din grupul cu emtricitabină şi tenofovir disoproxil li s-au administrat emtricitabină/tenofovir disoproxil şi efavirenz din săptămâna 96 până în săptămâna 144. La momentul iniţial, grupurile randomizate au prezentat valori mediane similare ale ARN HIV‑1 plasmatic (5,02 şi 5,00 log10 copii/ml) şi ale numărului celulelor CD4 (233 şi 241 celule/mm3). Criteriul final principal de eficacitate pentru acest studiu a fost obţinerea şi menţinerea unor concentraţii confirmate de ARN HIV‑1 < 400 copii/ml timp de 48 săptămâni. Analizele de eficacitate secundară timp de 144 săptămâni au inclus procentul de pacienţi cu concentraţii ARN HIV‑1 < 400 sau < 50 copii/ml şi modificările înregistrate în numărul celulelor CD4 faţă de momentul iniţial.

Datele privind criteriile finale principale după 48 săptămâni au arătat că asocierea emtricitabinei, tenofovirului disoproxil şi efavirenz a determinat o eficacitate antivirală superioară în comparaţie cu administrarea combinaţiei fixe de lamivudină şi zidovudină cu efavirenz, aşa cum se arată în Tabelul 4. Datele cu privire la criteriile finale secundare după 144 săptămâni sunt, de asemenea, prezentate în Tabelul 4.

**Tabelul 4: Date din studiul GS‑01‑934 privind eficacitatea după 48 şi 144 săptămâni, în care emtricitabina, tenofovir disoproxil şi efavirenz au fost administrate la pacienţi cu infecţie HIV‑1, netrataţi anterior cu medicamente antiretrovirale**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **GS‑01‑934****Tratament pentru 48 săptămâni** | **GS‑01‑934****Tratament pentru 144 săptămâni** |
|  | Emtricitabină+tenofovir disoproxil+efavirenz | Lamivudină+zidovudină+efavirenz | Emtricitabină+tenofovir disoproxil+efavirenz\* | Lamivudină+zidovudină+efavirenz |
| ARN HIV‑1 < 400 copii/ml (TPLDRV) | 84% (206/244) | 73% (177/243) | 71% (161/227) | 58% (133/229) |
| Valoarea p | 0,002\*\* | 0,004\*\* |
| Diferenţa % (IÎ 95%) | 11% (între 4% şi 19%) | 13% (între 4% şi 22%) |
| ARN HIV‑1 < 50 copii/ml (TPLDRV) | 80% (194/244) | 70% (171/243) | 64% (146/227) | 56% (130/231) |
| Valoarea p | 0,021\*\* | 0,082\*\* |
| Diferenţa % (IÎ 95%) | 9% (între 2% şi 17%) | 8% (între ‑1% şi 17%) |
| Media modificărilor înregistrate în numărul celulelor CD4 faţă de momentul iniţial (celule/mm3) | +190 | +158 | +312 | +271 |
| Valoarea p | 0,002a | 0,089a |
| Diferenţă (IÎ 95%) | 32 (între 9 şi 55) | 41 (între 4 şi 79) |

\* Pacienţii cărora li s-au administrat emtricitabină, tenofovir disoproxil şi efavirenz au fost trataţi cu emtricitabină/tenofovir disoproxil şi efavirenz din săptămâna 96 până în săptămâna 144.

\*\* Valoarea p pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel stratificat pentru numărul celulelor CD4 faţă de momentul iniţial

TPLDRV=Timpul până la dispariţia răspunsului virologic

a: Testul Van Elteren

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

Experienţa clinică limitată la pacienţii infectaţi concomitent cu HIV şi VHB sugerează că administrarea de emtricitabină sau tenofovir disoproxil în tratamentul antiretroviral combinat pentru controlul infecţiei cu HIV determină o reducere a nivelului ADN VHB (o reducere de 3 log10 sau de respectiv 4 până la 5 log10) (vezi pct. 4.4).

*Profilaxia ante-expunere*

Studiul iPrEx (CO-US-104-0288) a evaluat administrarea de emtricitabină/tenofovir disoproxil sau placebo la 2499 de bărbați neinfectați cu HIV (sau femei transexuale) care au întreținut relații sexuale cu bărbați și care au fost considerați expuși unui risc crescut de infecție cu HIV. Subiecții au fost monitorizați timp de 4.237 pacient-an. Caracteristicile inițiale sunt sintetizate în Tabelul 5.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Placebo** **(n = 1248)** | **Emtricitabină/tenofovir disoproxil****(n = 1251)** |
| **Vârstă (Ani), Media (DS)**  | 27 (8.5) | 27 (8.6) |
| **Rasă, N (%)**  |  |  |
| Negroidă/Afro-americană  | 97 (8) | 117 (9) |
| Caucaziană | 208 (17) | 223 (18) |
| Combinată/Altele | 878 (70) | 849 (68) |
| Asiatică | 65 (5) | 62 (5) |
| **Etnie Hispanică/Latino, N (%)**  | 906 (73) | 900 (72) |
| **Factori de Risc Sexual la Selecție**  |  |  |
| Număr de parteneri cu 12 săptămâni înainte, Media (DS)  | 18 (43) | 18 (35) |
| URAI cu 12 săptămâni înainte, N (%)  | 753 (60) | 732 (59) |
| URAI cu Parteneri HIV+ (sau status necunoscut) cu 6 luni înainte, N (%)  | 1009 (81) | 992 (79) |
| Implicați în raporturi sexuale plătite ultimele 6 luni, N (%)  | 510 (41) | 517 (41) |
| Status HIV cunoscut + Partener ultimele 6 luni, N (%)  | 32 (3) | 23 (2) |
| Seroreactivitate Sifilis, N (%) | 162/1239 (13) | 164/1240 (13) |
| Infecție serică cu virus Herpes Simplex Tip 2, N (%)  | 430/1243 (35) | 458/1241 (37) |
| Esteraza leucocitară Pozitivă în Urină, N (%)  | 22 (2) | 23 (2) |

URAI = raport sexual anal receptiv neprotejat

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Emtricitabină/tenofovir disoproxil** | **Valoarea-Pa,b** |
| **Analiza mITT**  |  |  |
| Seroconversii / N | 83 / 1217 | 48 / 1224 | 0.002 |
| Reducerea riscului relativ (95% CI)b | 42% (18%, 60%) |
| **URAI cu 12 săptămâni** **înainte de selecție, analiza mITT**  |  |  |
| Seroconversii / N | 72 / 753 | 34 / 732 | 0.0349 |
| Reducerea riscului relativ (95% CI)b | 52% (28%, 68%) |

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

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo****(n = 1584)** | **Tenofovir disoproxil****245 mg****(n = 1584)** | **Emtricitabină/tenofovir disoproxil****(n = 1579)** |
| **Vârsta (Ani), Mediana (T1, T3)**  | 34 (28, 40) | 33 (28, 39) | 33 (28, 40) |
| **Sex, N (%)**  |  |  |
| Bărbătesc | 963 (61) | 986 (62) | 1013 (64) |
| Femeiesc | 621 (39) | 598 (38) | 566 (36) |
| **Caracteristici cheie ale cuplului, N (%) sau Mediana (T1, T3)**  |  |  |
| Căsătorit(ă) cu partenerul din studiu  | 1552 (98) | 1543 (97) | 1540 (98)  |
| Ani de trai cu partenerul din studiu  | 7.1 (3.0, 14.0) | 7.0 (3.0, 13.5) | 7.1 (3.0, 14.0)  |
| Ani de cunoaștere a statusului discordant  | 0.4 (0.1, 2.0) | 0.5 (0.1, 2.0) | 0.4 (0.1, 2.0) |

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Tenofovir disoproxil****245 mg** | **Emtricitabină/tenofovir disoproxil** |
| **Seroconversii / Na** | 52 / 1578 | 17 / 1579 | 13 / 1576 |
| Incidența per 100 pacient-an (IÎ 95%)  | 1.99 (1.49, 2.62) | 0.65 (0.38, 1.05) | 0.50 (0.27, 0.85) |
| Reducerea riscului relativ (IÎ 95%) | — | 67% (44%, 81%) | 75% (55%, 87%) |

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Cuantificarea medicamentului de studiu** | **Număr cu Tenofovir detectat/ Probe totale (%)** | **Risc estimat pentru protecția HIV-1: Detecție versus nicio detecție a Tenofovir** |
| **Caz** | **Cohortă** | **Reducerea riscului relativ (IÎ 95%)** | **Valoare-p** |
| Grupul FTC/tenofovir disoproxil | 3 / 12 (25%) | 375 / 465 (81%) | 90% (56%, 98%) | 0.002 |
| Grupul tenofovir disoproxil | 6 / 17 (35%) | 363 / 437 (83%) | 86% (67%, 95%) | < 0.001 |
| **Substudiul aderenței**  | **Participanții la substudiul aderențeib** |  |  |
| **Placebo** | **Tenofovir disoproxil 245 mg)+Emtricitabină/tenofovir disoproxil** | **Reducerea riscului relativ (IÎ 95%)** | **Valoare-p** |
| Seroconversii / Nb | 14 / 404 (3.5%) | 0 / 745 (0%) | 100% (87%, 100%) | < 0.001 |

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

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

Copii şi adolescenţi

Siguranța și eficacitatea emtricitabină/tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Tratamentul infecției cu HIV-1 la copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii clinice cu emtricitabină/tenofovir disoproxil la copiii şi adolescenţii cu infecție cu HIV-1.

Eficacitatea şi siguranţa clinică ale medicamentului emtricitabină/tenofovir disoproxil au fost stabilite din studiile clinice efectuate cu emtricitabină şi tenofovir disoproxil administrate în monoterapie.

Studii clinice cu emtricitabină

La sugari şi copii peste 4 luni, majoritatea pacienţilor trataţi cu emtricitabină au obţinut sau menţinut supresia completă a ARN HIV­1 plasmatic pe parcursul a 48 săptămâni (89% au obţinut ≤ 400 copii/ml, iar 77% au obţinut ≤ 50 copii/ml).

Studii clinice cu tenofovir disoproxil

În studiul GS-US-104-0321, 87 pacienţi infectaţi cu HIV­1 (cu vârste de 12 până la < 18 ani), trataţi anterior, au primit tenofovir disoproxil (n = 45) sau placebo (n = 42) în combinaţie cu un regim de fond optimizat (OBR) timp de 48 săptămâni. Având în vedere limitările studiului, nu a putut fi demonstrat un beneficiu al tenofovir disoproxilului faţă de placebo în săptămâna 24, pe baza valorilor plasmatice ale ARN HIV­1. Totuşi, pe baza extrapolării datelor obţinute la adulţi şi a datelor farmacocinetice comparative, este de aşteptat un beneficiu la populaţia de adolescenţi (vezi pct. 5.2).

La pacienţii care au primit tratament cu tenofovir disoproxil sau placebo, valorile medii la momentul iniţial ale scorului Z al DMO la nivelul coloanei lombare au fost de −1,004 şi respectiv −0,809, iar valorile medii ale scorului Z al DMO la nivelul întregului corp au fost de −0,866 şi respectiv −0,584. Valorile medii ale modificărilor în săptămâna 48 (sfârşitul fazei dublu-orb) au fost de −0,215 şi −0,165 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare şi de −0,254 şi −0,179 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului corp, în grupul tratat cu tenofovir disoproxil şi, respectiv, în grupul tratat cu placebo. Rata medie de creştere a DMO a fost mai mică în grupul tratat cu tenofovir disoproxil faţă de grupul tratat cu placebo. În săptămâna 48, şase adolescenţi din grupul tratat cu tenofovir disoproxil şi un adolescent din grupul placebo au prezentat o reducere semnificativă a DMO la nivelul coloanei lombare (definită printr­o reducere > 4%). La 28 de pacienţi trataţi timp de 96 săptămâni cu tenofovir disoproxil, scorurile Z ale DMO s­au redus cu −0,341 la nivelul coloanei lombare şi cu −0,458 la nivelul întregului corp.

În studiul GS-US-104-0352, 97 pacienţi cu vârste de 2 până la < 12 ani, trataţi anterior, cu supresie virusologică stabilă sub regimuri conţinând stavudină sau zidovudină, au trecut în mod randomizat fie la tenofovir disoproxil în locul regimului cu stavudină sau zidovudină (n = 48), fie au continuat regimul iniţial (n = 49) timp de 48 săptămâni. În săptămâna 48, 83% dintre pacienţii trataţi cu tenofovir disoproxil şi 92% dintre cei trataţi cu stavudină sau zidovudină prezentau valori < 400 copii/ml ale ARN HIV­1 plasmatic. Diferenţa dintre procentajele de pacienţi care au menţinut valori < 400 copii/ml în săptămâna 48 a fost determinată în primul rând de numărul mai mare de întreruperi în grupul tratat cu tenofovir disoproxil. După excluderea datelor lipsă, 91% dintre pacienţii trataţi cu tenofovir disoproxil şi 94% dintre cei trataţi cu stavudină sau zidovudină prezentau valori < 400 copii/ml ale ARN HIV­1 plasmatic în săptămâna 48.

La copii şi adolescenţi au fost semnalate reduceri ale DMO. La pacienţii trataţi cu tenofovir disoproxil, sau stavudină sau zidovudină, valorile medii la momentul iniţial ale scorului Z al DMO la nivelul coloanei lombare au fost de −1,034 şi respectiv −0,498, iar valorile scorului Z al DMO la nivelul întregului corp au fost de −0,471 şi respectiv −0,386. Valorile medii ale modificărilor în săptămâna 48 (sfârşitul fazei randomizate) au fost de 0,032 şi 0,087 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare, şi de −0,184 şi −0,027 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului corp, în grupul tratat cu tenofovir disoproxil şi, respectiv, în grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Rata medie de creştere a densităţii osoase la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48 a fost similară în grupul tratat cu tenofovir disoproxil şi în cel tratat cu stavudină sau zidovudină. La nivelul întregului corp, rata de creştere a densităţii osoase a fost mai mică în grupul tratat cu tenofovir disoproxil decât în grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Un pacient din grupul tratat cu tenofovir disoproxil şi niciun pacient din grupul tratat cu stavudină sau zidovudină au prezentat o reducere semnificativă (> 4%) a DMO la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48. La cei 64 pacienţi care au primit tratament cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni, scorurile Z ale DMO s­au redus cu −0,012 la nivelul coloanei lombare şi cu −0,338 la nivelul întregului corp. Scorurile Z ale DMO nu au fost ajustate în funcţie de înălţime sau greutate corporală.

În studiul GS-US-104-0352, 8 dintre cei 89 copii şi adolescenţi (9,0%) trataţi cu tenofovir disoproxil au încetat tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu tenofovir disoproxil (durata mediană de expunere la tenofovir disoproxil a fost de 331 săptămâni).

Profilaxia ante-expunere la copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța emtricitabină/tenofovir disoproxil în profilaxia ante-expunere la adolescenții care respectă schema de dozare zilnică sunt estimate a fi similare cu cele observate la adulții cu același nivel de aderență. Efectele potențiale la nivel renal și osos asociate cu utilizarea de lungă durată a emtricitabină/tenofovir disoproxil pentru profilaxia ante-expunere la adolescenți sunt incerte (vezi pct. 4.4).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

Bioechivalenţa unui comprimat filmat cu o combinaţie fixă de emtricitabină/tenofovir disoproxil cu o capsulă de emtricitabină 200 mg şi un comprimat filmat de tenofovir disoproxil 245 mg a fost stabilită după administrarea unei doze unice la subiecţi sănătoşi în condiţii de repaus alimentar. După administrarea orală de emtricitabină/tenofovir disoproxil la subiecţii sănătoşi, emtricitabina şi tenofovir disoproxil sunt absorbite rapid, iar tenofovirul disoproxil este convertit în tenofovir. Concentraţiile maxime de emtricitabină şi tenofovir sunt observate în probele de ser recoltate la 0,5 până la 3 ore de la administrarea dozei în condiţii de repaus alimentar. Administrarea de emtricitabină/tenofovir disoproxil cu alimente a determinat o întârziere de aproximativ trei sferturi de oră în atingerea concentraţiilor maxime de tenofovir. Creşteri ale ASC şi Cmax ale tenofovirului de aproximativ 35% şi respectiv 15% au fost observate când medicamentul a fost administrat împreună cu o masă bogată în grăsimi sau una uşoară, în comparaţie cu administrareaîn condiţii de repaus alimentar. Pentru optimizarea absorbţiei tenofovirului, se recomandă administrarea de emtricitabină/tenofovir disoproxil preferabil cu alimente.

Distribuţie

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

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

Vârstnici

Nu s‑au efectuat studii de farmacocinetică pentru emtricitabină sau tenofovir (administrat sub formă de tenofovir disoproxil) la pacienţii vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

Sex

Farmacocinetica emtricitabinei şi a tenofovirului este similară la pacienţii de sex masculin şi pacienţii de sex feminin.

Origine etnică

Nu s‑au identificat diferenţe farmacocinetice dependente de originea etnică, importante din punct de vedere clinic, pentru emtricitabină. Nu a fost studiată farmacocinetica tenofovirului (administrat sub formă de tenofovir disoproxil) la diferite grupuri etnice.

Copii şi adolescenţi

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

Farmacocinetica emtricitabinei și tenofovirului (administrat sub formă de tenofovir disoproxil) sunt estimate a fi similare la adolescenții infectați și cei neinfectați cu HIV-1, pe baza expunerilor similare la emtricitabină și tenofovir la adolescenții și adulții infectați cu HIV-1 și a expunerilor similare la emtricitabină și tenofovir la adulții infectați și cei neinfectați cu HIV-1.

Insuficienţă renală

Sunt disponibile date farmacocinetice limitate pentru emtricitabină şi tenofovir după administrarea concomitentă ca preparate separate sau sub formă de emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienţii cu insuficienţă renală. Parametrii farmacocinetici au fost determinaţi în principal după administrarea de doze unice de emtricitabină 200 mg sau tenofovir disoproxil 245 mg la subiecții neinfectaţi cu HIV, cu grade variabile de insuficienţă renală. Gradul de insuficienţă renală a fost definit în funcţie de clearance‑ul creatininei (ClCr) la momentul iniţial (funcţie renală normală la un ClCr > 80 ml/min; insuficienţă renală uşoară la un ClCr = 50‑79 ml/min; insuficienţă renală moderată la un ClCr = 30‑49 ml/min şi insuficienţă renală severă la un ClCr = 10‑29 ml/min).

Media expunerii sistemice (VC%) la emtricitabină a crescut de la 12 (25%) µg•h/ml la subiecții cu funcţie renală normală, la 20 (6%) µg•h/ml, 25 (23%) µg•h/ml şi 34 (6%) µg•h/ml, la subiecții cu insuficienţă renală uşoară, moderată şi respectiv severă. Media expunerii sistemice (VC%) la tenofovir a crescut de la 2185 (12%) ng•h/ml la subiecții cu funcţie renală normală, la 3064 (30%) ng•h/ml, 6009 (42%) ng•h/ml şi 15985 (45%) ng•h/ml, la subiecții cu insuficienţă renală uşoară, moderată şi respectiv severă.

Este de aşteptat ca intervale mai mari între dozele de emtricitabină/tenofovir disoproxil administrate la pacienţii infectați cu HIV‑1 cu insuficienţă renală moderată, să determine concentraţii plasmatice maxime mai mari şi valori mai mici ale Cmin în comparaţie cu pacienţii cu funcţie renală normală. La subiecții cu insuficienţă renală în stadiu final (IRSF) trataţi prin hemodializă, expunerile sistemice între sesiunile de dializă au crescut substanţial pe parcursul a 72 ore la 53 (19%) µg•h/ml în cazul emtricitabinei, şi pe parcursul a 48 ore la 42857 (29%) ng•h/ml în cazul tenofovirului.

S-a efectuat un studiu clinic de mică anvergură pentru evaluarea siguranţei, activităţii antivirale şi a farmacocineticii tenofovirului disoproxil în asociere cu emtricitabină la pacienţi cu insuficienţă renală infectaţi cu HIV. Un subgrup de pacienţi cu un clearance al creatininei la momentul iniţial între 50 şi 60 ml/min, cărora li s-a administrat medicamentul o dată pe zi, au prezentat o creştere de 2‑4 ori a expunerii la tenofovir şi o deteriorare a funcţiei renale.

Farmacocinetica emtricitabinei şi tenofovirului (administrat sub formă de tenofovir disoproxil) nu a fost studiată la copiii şi adolescenţii cu insuficienţă renală. Nu sunt disponibile date pentru a putea face recomandări privind dozajul (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică

Farmacocinetica emtricitabinei/tenofovirului disoproxil nu a fost studiată la subiecții cu insuficienţă hepatică.

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecţii neinfectaţi cu VHB şi având grade diferite de insuficienţă hepatică. În general, farmacocinetica emtricitabinei la subiecţii infectaţi cu VHB a fost similară celei observate la subiecţii sănătoşi şi la subiecţii infectaţi cu HIV.

O doză unică de tenofovir disoproxil 245 mg a fost administrată la subiecții neinfectaţi cu HIV, dar având grade diferite de insuficienţă hepatică definite conform clasificării Child‑Pugh‑Turcotte (CPT). Farmacocinetica tenofovirului nu a fost modificată substanţial la subiecții cu insuficienţă hepatică, ceea ce sugerează că ajustarea dozei nu este necesară la aceşti pacienţi. Valorile medii (VC%) Cmax şi ASC0‑∞ ale tenofovirului au fost 223 (34,8%) ng/ml şi 2050 (50,8%) ng•h/ml, respectiv, la pacienţii cu funcţie normală, în comparaţie cu 289 (46,0%) ng/ml şi 2310 (43,5%) ng•h/ml la subiecții cu insuficienţă hepatică moderată, şi 305 (24,8%) ng/ml şi 2740 (44,0%) ng•h/ml la subiecții cu insuficienţă hepatică severă.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

*Emtricitabină*

Datele non-clinice referitoare la emtricitabină nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării.

*Tenofovir disoproxil*

Studiile farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranţei tenofovirului disoproxil nu au evidenţiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la şobolani, câini şi maimuţe, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice şi cu posibilă relevanţă pentru utilizarea clinică, includ toxicitate renală şi la nivel osos, precum şi o scădere a concentraţiei plasmatice de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s‑a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuţe) şi scădere a DMO (la şobolani şi câini). Toxicitatea la nivel osos la exemplarele adulte tinere de şobolani şi câini a apărut la expuneri ≥ 5 ori faţă de expunerea la pacienţi (copii şi adolescenţi sau adulţi); toxicitatea la nivel osos a apărut la maimuţe tinere infectate la expuneri foarte mari după administrarea subcutanată (≥ 40 ori faţă de expunerea la pacienţi). Datele obţinute din studiile efectuate la şobolani şi maimuţe au indicat existenţa unei reduceri a absorbţiei intestinale a fosfatului, determinată de medicament, cu o potenţială reducere secundară a DMO.

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

Studiile de carcinogenitate efectuate la şobolani şi şoareci, cu administrarea orală a medicamentului, au evidenţiat numai o incidenţă scăzută a tumorilor duodenale la şoareci, în cazul administrării unei doze extrem de mari. Este puţin probabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere la şobolani şi iepuri nu au evidenţiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestaţia sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovirul disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate şi a greutăţii puilor, în studiul de toxicitate peri- şi postnatală, la doze maternotoxice.

*Asocierea emtricitabinei cu tenofovir disoproxil*

Studiile privind genotoxicitatea şi toxicitatea după doze repetate, cu durata de o lună sau mai puţin, efectuate cu cele două componente administrate în asociere, nu au evidenţiat exacerbări ale efectelor toxicologice, în comparaţie cu studiile în care componentele au fost administrate separat.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu

Celuloză microcristalină

Hidroxipropilceluloză, slab substituită

Oxid roşu de fier (E172)

Siliciu coloidal anhidru

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Film

Lactoză monohidrat

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Triacetin

Lac aluminat FCF albastru lucios (E133)

Oxid galben de fier (E172)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

*Ambalaj flacon*

A se utiliza în termen de 90 de zile după prima deschidere

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon din PEÎD cu capac filetat din polipropilenă opac alb sau capac din polipropilenă alb cu protecţie împotriva copiilor cu tampon prevăzut cu sigiliu de aluminiu sudat prin inducție şi desicant. Mărimi de ambalaj: 30 sau 90 de comprimate filmate şi ambalaje multiple conţinând 90 (3 cutii cu 30) comprimate filmate.

Blister format la rece, laminat cu un strat de desicant încorporat pe o parte şi folie de aluminiu călit pe cealaltă parte.

Mărimi de ambalaj: 30 comprimate filmate și ambalaj de tip blister doză unitară, conţinând 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 comprimate filmate.

Blister format la rece cu (OPA/folie de aluminiu/PVC) pe o parte și folie de aluminiu călit pe cealaltă parte.

Mărimi de ambalaj: 30 comprimate filmate și blister doză unitară care conține 30 x 1, 90 x 1 comprimate filmate.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 16 Decembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 septembrie 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site‑ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului (fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1, Komárom, 2900,

Ungaria

Medis International a.s

Bolatice, Prumyslova 961/16,

747 23 Bolatice, Republica Cehă

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352,

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se va asigura că tuturor medicilor care este de așteptat să prescrie/utilizeze Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan adulților și adolescenților pentru profilaxia ante-expunere li se va furniza pachetul educațional pentru medici, care conține Rezumatul caracteristicilor produsului și o broșură educațională corespunzătoare, după cum se detaliază mai jos.

* Broșura educațională privind profilaxia ante-expunere pentru medicii prescriptori, denumită „Informații importante privind siguranța pentru medicii prescriptori, cu privire la Emtricitabină/Tenofovir Mylan în indicația profilaxiei ante-expunere”
* Lista de verificare privind profilaxia ante-expunere pentru medicii prescriptori
* Broșura educațională privind profilaxia ante-expunere pentru persoanele care prezintă risc, denumită „Informații importante cu privire la Emtricitabină/Tenofovir Mylan în vederea reducerii riscului de contactare a infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV)”
* Cardul de reamintire privind profilaxia ante-expunere

**Broșura educațională privind profilaxia ante-expunere pentru medicii prescriptori:**

* Reamintirea informațiilor importante privind siguranța cu privire la utilizarea Emtricitabină/Tenofovir Mylan pentru profilaxia ante-expunere
* Reamintirea factorilor care contribuie la identificarea persoanelor cu risc crescut de contractare a HIV-1
* Reamintirea riscului de apariție a rezistenței la medicamentele pentru HIV-1 la persoanele infectate cu HIV-1 nediagnosticate
* Furnizează informații de siguranță cu privire la aderența la tratament, testarea pentru HIV, statusul din punct de vedere renal, osos și al VHB.

**Lista de verificare privind profilaxia ante-expunere pentru medicii prescriptori:**

Note de reamintire pentru evaluări/consiliere la vizita inițială și monitorizare.

**Broșura educațională pentru persoanele care prezintă risc (va fi furnizată de profesionistul din domeniul sănătății [PDS]):**

* Note de reamintire legat de ceea ce trebuie să cunoască persoana înaintea și în timpul administrării Emtricitabină/Tenofovir Mylan și în timpul administrării, pentru a reduce riscul de contractare a infecției cu HIV
* Reamintire cu privire la importanța aderenței stricte la schema de dozaj recomandată de administrare a dozelor
* Furnizează informații despre cum trebuie luat Emtricitabină/Tenofovir Mylan
* Furnizează informații despre reacțiile adverse posibile
* Furnizează informații despre modul de păstrare al Emtricitabină/Tenofovir Mylan

**Card de reamintire privind profilaxia ante-expunere pentru persoana care prezintă risc (va fi furnizat de PDS):**

* Note de reamintire privind aderența la schema de dozaj
* Reamintire privind participarea la vizitele programate la clinică.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE DE CARTON (PENTRU BLISTERE ŞI FLACON)**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine emtricitabină 200 mg şi tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine: lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat.

*Flacoane*

30 de comprimate filmate

90 de comprimate filmate

*Blistere*

30 de comprimate filmate

30 x 1 comprimate filmate (o unitate)

90 x 1 comprimate filmate (o unitate)

100 x 1 comprimate filmate (o unitate)

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

<numai pentru cutie>

Data deschiderii:

*Ambalaj flacon:* A se utiliza în termen de 90 de zile după deschidere.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

[Va apărea numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18.** **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA DE CARTON A AMBALAJULUI MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine emtricitabină 200 mg şi tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine şi: lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Ambalaj multiplu: 90 comprimate filmate (3 flacoane de câte 30)

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

A se utiliza în termen de 90 de zile după deschidere.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/16/1133/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE<, CODURI DONAŢIE ŞI PRODUS>**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18.** **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANŢELOR ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine emtricitabină 200 mg şi tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine şi: lactoză monohidrat. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

30 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, ne se poate vinde separat.

**5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

<numai pentru cutie>

Data deschiderii:

A se utiliza în termen de 90 de zile după deschidere.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/16/1133/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18.** **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**FOLIE BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

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

emtricitabină/tenofovir disoproxil

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP:

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTELE**

Administrare orală

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan 200 mg/245 mg comprimate filmate**

emtricitabină/tenofovir disoproxil

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S‑ar putea să fie necesar să‑l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să‑l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

3. Cum să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan şi pentru ce se utilizează**

**Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan conţine două substanţe active,** *emtricitabină* şi *tenofovir disoproxil*. Ambele substanţe active sunt medicamente *antiretrovirale* care sunt utilizate în tratamentul infecţiei cu HIV. Emtricitabina este un *inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază*,iar tenofovir este un *inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază.* Totuşi, ambele medicamente sunt cunoscute ca făcând parte din grupul INRT şi acţionează prin împiedicarea activităţii normale a unei enzime (reverstranscriptaza) care este esenţială pentru ca virusul să se poată reproduce.

* **Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este utilizat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV‑1).**
* **D**e asemenea, este utilizat în tratamentul infecţiei cu HIV la adolescenţi cu vârste cuprinse între 12 şi 18 ani, cu o greutate corporală de minimum 35 kg şi care au mai fost trataţi cu alte medicamente anti-HIV care nu mai sunt eficiente sau care au provocat reacţii adverse.
* Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie utilizat întotdeauna în asociere cu alte medicamente pentru tratarea infecției cu HIV.
* Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan poate fi administrat în locul emtricitabinei și tenofovirului disoproxil utilizat separat în aceleași doze.

**Acest medicament nu reprezintă un remediu pentru vindecarea infecției cu HIV**. Deși luați Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, încă puteți dezvolta infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

* De asemenea, Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan este utilizat pentru reducerea riscului de infectare cu virusul imunodeficienţei umane (HIV­1) la adulți și adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani cu o greutate corporală de minimum 35 kg, atunci când este utilizat ca tratament zilnic, împreună cu practicile privind creşterea siguranţei actului sexual: Vezi pct. 2 pentru o listă a precauțiilor care pot fi adoptate împotriva infecției cu HIV.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

**Nu luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan pentru tratarea infecției cu HIV sau reducerea riscului de infectare cu HIV dacă sunteţi alergic** la emtricitabină, tenofovir, tenofovir disoproxil, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

* **Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.**

**Înainte de a lua Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în vederea reducerii riscului contactării HIV:**

Acest medicament poate ajuta numai la reducerea riscului dumneavoastră de contactare HIV **înainte** să fiți infectat.

* **Trebuie să fiți HIV-negativ înainte a începe administrarea acestui medicament pentru reducerea riscului de contactare HIV.** Trebuie să fiți testat pentru a fi sigur că nu sunteți deja infectat cu HIV. Nu luați acest medicament pentru a reduce riscul decât dacă aveți un status confirmat de HIV-negativ. Persoanele care sunt infectate cu HIV trebuie să ia acest medicament în asociere cu alte medicamente.
* **Multe teste HIV pot să nu detecteze o infecție recentă.** Dacă contactați o boală similară gripei, aceasta poate însemna că ați fost infectat recent cu HIV. Acestea pot fi semne ale infecției cu HIV:
* oboseală
* febră
* dureri articulare sau musculare
* durere de cap
* vărsături sau diaree
* erupție pe piele
* transpirații nocturne
* ganglioni limfatici măriți la nivelul gâtului sau zonei inghinale
* **Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă prezentați simptome similare gripei** – fie în luna precursoare administrării acestui medicament, fie în orice moment al administrării acestui medicament.

**Atenționări și precauții**

**În timp ce luați Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în vederea reducerii riscului de contactare HIV:**

* Luați acest medicament în fiecare zi **pentru a vă reduce riscul, nu doar atunci când credeți că ați fost expus riscului de infecție cu HIV.** Nu omiteți nicio doză de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan sau nu încetați să îl luați. Dozele omise pot crește riscul de a contacta infecția cu HIV.
* Testați-vă periodic pentru HIV.
* În cazul în care considerați că ați fost infectat cu HIV, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Acesta vă poate solicita efectuarea mai multor teste pentru a se asigura că sunteți încă HIV-negativ.
* **Administrarea doar de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan nu poate opri contactarea HIV**.
* Aplicați întotdeauna practici sexuale mai sigure. Utilizați prezervative pentru a reduce contactul cu sperma, lichidele vaginale sau sângele.
* Nu împrumutați articolele personale care pot avea sânge sau lichide corporale pe ele, cum sunt periuțele de dinți și lamele de ras.
* Nu împrumutați sau nu reutilizați ace sau alte dispozitive de injectare sau medicamentație.
* Testați-vă și pentru alte infecții transmise pe cale sexuală, cum sunt sifilisul și gonoreea. Aceste infecții facilitează infectarea cu HIV.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți mai multe întrebări privind modul de prevenire a contactării HIV sau transmiterii HIV altor persoane**.**

**În timp ce luați Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în vederea reducerii riscului de contactare HIV:**

* **Emtricitabină/Tenofovir disoproxil vă poate afecta rinichii.** Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate solicita analize de sânge pentru măsurarea funcţiei rinichilor. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aţi avut boli de rinichi sau dacă analizele au indicat că aveţi probleme cu rinichii. Acest medicament nu trebuie administrat la adolescenţi cu probleme renale preexistente. Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să încetați să luați emtricitabină/tenofovir disoproxil sau, dacă aveți deja HIV, să luaţi emtricitabină/tenofovir disoproxil mai puțin frecvent. Emtricitabină/Tenofovir disoproxil nu este recomandat dacă aveţi o boală de rinichi severă sau dacă faceţi dializă.
* **Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți de osteoporoză, ați suferit în trecut fracturi osoase sau dacă aveți probleme cu oasele.**
* **Afecţiunile oaselor** (care se manifestă ca dureri osoase persistente sau agravante şi care determină uneori fracturi) pot de asemenea apărea ca urmare a leziunilor celulelor de la nivelul unor structuri ale rinichiului numite tubi renali (vezi pct. 4, *Reacţii adverse posibile*). Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi dureri osoase sau fracturi.

Tenofovir disoproxil poate cauza, de asemenea, pierderea masei osoase. Cea mai pronunțată pierdere osoasă a fost observată la studiile clinice în care pacienții au fost tratați pentru HIV cu tenofovir disoproxil în combinație cu un inhibitor de protează potențat.

În general, efectele pe termen lung ale tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului ulterior de apariție a fracturilor la pacienții adulți și copii sunt incerte.

* **Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aţi avut o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienţii infectați cu HIV care au și boli de ficat (inclusiv hepatită B sau C cronică), aflaţi în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicaţii hepatice severe şi care se pot finaliza cu deces. Dacă aveţi hepatită B sau C, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu atenţie cea mai bună schemă de tratament.
* **Fiți la curent cu statusul infecției dumneavoastră cu virusul hepatitic B (VHB)** înainte de a începe administrarea de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan. Dacă aveți VHB, există un risc major de apariție a unor probleme la ficat când încetați să luați emtricitabină/Tenofovir disoproxil, fie că aveți sau nu și infecție cu HIV. Este important să nu încetați să luați emtricitabină/tenofovir disoproxil fără a discuta cu medicul dumneavoastră: vezi pct. 3, *Nu încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan*.
* **Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi vârsta peste 65 ani.** Emtricitabină/Tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta peste 65 ani.
* **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți intoleranță la lactoză** (vezi „Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan conține lactoză”, la sfârșitul acestui punct.)

**Copii şi adolescenţi**

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan nu se utilizează la copii cu vârsta sub 12 ani.

**Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alte medicamente**

**Nu luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan** dacă luaţi deja alte medicamente care conţin componentele din acest medicament (emtricitabină şi tenofovir disoproxil) sau orice alte medicamente antivirale care conţin tenofovir alafenamidă, lamivudină sau adefovir dipivoxil.

**Administrarea de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alte medicamente vă poate afecta rinichii:** este important în mod special să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, inclusiv:

* aminoglicozide (pentru tratamentul infecţiilor bacteriene)
* amfotericină B (pentru tratamentul infecţiilor fungice)
* foscarnet (pentru tratamentul infecţiilor virale)
* ganciclovir (pentru tratamentul infecţiilor virale)
* pentamidină (pentru tratamentul infecţiilor)
* vancomicină (pentru tratamentul infecţiilor bacteriene)
* interleukină ‑2 (pentru tratarea cancerului)
* cidofovir (pentru tratamentul infecţiilor virale)
* medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, pentru ameliorarea durerilor osoase sau musculare)

Dacă luați un alt medicament antiviral numit inhibitor al proteazei, pentru a trata infecția cu HIV, medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea de analize de sânge pentru a vă monitoriza funcția renală.

**De asemenea, este important să comunicați medicului dumneavoastră** dacă luați ledipasvir/ sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C.

**Administrarea de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alte medicamente care conţin didanozină (pentru tratamentul infecţiei cu HIV):** Folosirea de emtricitabină/tenofovir disoproxil în asociere cu alte medicamente antivirale care conţin didanozină poate determina creşterea concentraţiei de didanozină din sânge şi scăderea numărul de celule CD4. În cazul administrării concomitente de medicamente care conţin tenofovir disoproxil şi didanozină, a fost observată, rar, apariţia unei inflamaţii a pancreasului şi a acidozei lactice (exces de acid lactic în sânge), care determină uneori deces. Medicul dumneavoastră va evalua cu atenţie necesitatea de a vă trata cu o asociere de tenofovir şi didanozină.

* **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați oricare dintre aceste medicamente. Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

**Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alimente şi băuturi**

* Oricând este posibil, Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan trebuie luat împreună cu alimente.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă aţi luat Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge şi alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecţiei împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacţii adverse.

* **Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.** Deoarece substanţele active din acest medicament trec în laptele matern.
* Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
* Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie**să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil**.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Emtricitabină/Tenofovir disoproxil poate provoca ameţeli. Dacă aveţi ameţeli în timpul cât luaţi acest medicament, **nu conduceţi vehicule** şi nu folosiţi utilaje.

**Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan** **conţine lactoză**

**Dacă medicul dumneavoastră v‑a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.**

**3. Cum să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

* **Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v‑a spus medicul.** Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan pentru tratarea infecției cu HIV este:**

* **Adulţi:** un comprimat în fiecare zi, oricând este posibil cu alimente.
* **Adolescenţi cu vârste cuprinse între 12 şi 18 ani, cu greutatea corporală de minimum 35 kg:** un comprimat în fiecare zi, oricând este posibil cu alimente.

Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan pentru reducerea riscului de contactare a HIV este:

* **Adulţi**: un comprimat în fiecare zi, oricând este posibil cu alimente.
* **Adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani, cu greutatea corporală de minimum 35 kg:** un comprimat în fiecare zi, oricând este posibil cu alimente.

Dacă aveţi dificultăţi la înghiţire puteţi mărunţi comprimatul cu vârful unei linguri. Amestecaţi apoi praful în aproximativ 100 ml (jumătate de pahar) de apă, suc de portocale sau suc de struguri şi beţi imediat.

* **Luaţi întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră** pentru a fi sigur de eficacitatea totală a medicamentului şi pentru a reduce riscul de apariţie a rezistenţei la tratament. Nu modificaţi doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.
* **Dacă sunteți tratat pentru infecția cu HIV** medicul vă va prescrie Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan împreună cu alte medicamente retrovirale. Vă rugăm să consultați prospectele celorlalte medicamente pentru indicații privind modul în care să luați acele medicamente.
* **Dacă sunteți adult și luați acest medicament în vederea reducerii riscului infectării cu HIV,** luați acest medicament în fiecare zi, nu doar atunci când considerați că ați fost expus riscului de infecție cu HIV.

Adresați-vă medicului dacă aveți întrebări despre modul de prevenire a infecției cu HIV sau prevenire a transmiterii HIV altor persoane.

**Dacă luaţi mai mult Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan decât trebuie**

Dacă luaţi din greşeală mai mult decât doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan, luaţi legătura cu medicul dumneavoastră sau cu cel mai apropiat serviciu de urgenţă pentru recomandări. Ţineţi la îndemână flaconul cu comprimate sau ambalajul pentru a descrie cu uşurinţă ce medicament aţi luat.

**Dacă uitaţi să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

Este important să nu omiteți o doză de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan.

* **Dacă realizaţi acest lucru în interval de mai puţin de 12 ore** de la momentul în care ar fi trebuit să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în mod obişnuit, luaţi comprimatul uitat cât de repede posibil, de preferat împreună cu alimente. Luaţi următoarea doză la ora dumneavoastră obişnuită.
* **Dacă realizaţi acest lucru la 12 ore sau mai mult** de la momentul în care ar fi trebuit să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în mod obişnuit, nu mai luaţi doza pe care aţi uitat‑o. Aşteptaţi şi luaţi doza următoare la ora obişnuită, de preferat împreună cu alimente.

**Dacă vărsaţi la mai puţin de 1 oră după ce aţi luat Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan,** luaţi un alt comprimat. Nu este necesar să luaţi un alt comprimat dacă v‑aţi simţit rău şi aţi vărsat la mai mult de 1 oră după ce aţi luat acest medicament.

**Nu încetaţi să luaţi Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

* **Dacă luați Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan pentru tratamentul infecției cu HIV**, întreruperea administrării comprimatelor poate reduce eficiența tratamentului anti-HIV recomandat de medicul dumneavoastră.
* **Dacă luați Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan în vederea reducerii riscului deinfectare cu HIV,** nu întrerupeți administrarea acestui medicament sau nu omiteți nicio doză. Întreruperea administrării acestui medicament sau omiterea dozelor poate crește riscul dumneavoastră de a vă infecta cu HIV.
* **Nu încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan fără a-l contacta pe medicul dumneavoastră.**
* **Dacă aveţi hepatită B,** este deosebit de important să nu încetaţi tratamentul cu **Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan** fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceţi analize de sânge timp de câteva luni după oprirea tratamentului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la unii pacienţi cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece aceasta poate duce la agravarea hepatitei, care vă poate pune viața în pericol.
* **Spuneţi imediat medicului dumneavoastră** în cazul în care observaţi simptome noi sau neobişnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le consideraţi în mod obişnuit a fi cauzate de infecția cu virusul hepatitic B.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacții adverse grave posibile:**

* **Acidoză lactică** (exces de acid lactic în sânge) este o reacţie adversă rară, dar care poate pune viaţa în pericol. Acidoza lactică poate surveni mai des la femei, în special dacă sunt supraponderale și la persoanele cu afecțiuni hepatice. Următoarele reacţii adverse pot fi semne de acidoză lactică:
* respiraţie rapidă şi profundă
* somnolenţă
* senzaţie de rău (greaţă), stare de rău (vărsături)
* dureri de stomac
* **Dacă credeţi că este posibil să aveţi acidoză lactică, solicitați imediat ajutor medical.**
* **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție avansată cu HIV (SIDA) și antecedente de infecții oportuniste (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slab), semnele și simptomele inflamației de la infecțiile anterioare pot apărea imediat după începerea tratamentului anti-HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri în răspunsul imunitar al corpului, care permite acestuia să lupte cu infecțiile care este posibil să fie prezente fără niciun simptom evident.
* **Bolile autoimune,** atunci când sistemul imunitar atacă țesut sănătos din corp, pot apărea după ce începeți să luați medicamente pentru tratarea infecției cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la multe luni după începerea tratamentului. Căutați simptome ale infecției sau alte simptome, cum sunt:
* slăbiciune musculară
* slăbiciune care debutează la nivelul mâinilor și picioarelor și care înaintează spre trunchi
* palpitații, tremor sau hiperactivitate
* **Dacă observați acestea sau oricare dintre aceste simptome de inflamație sau infecție, solicitați imediat ajutor medical**.

**Reacții adverse posibile:**

**Reacții adverse foarte frecvente**

(*pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane*)

* + diaree, stare de rău (vărsături), senzaţie de rău (greaţă)
	+ ameţeli, dureri de cap
	+ erupţie trecătoare pe piele
	+ senzaţie de slăbiciune

*Analizele pot de asemenea indica:*

* + valori scăzute ale fosfatului din sânge
	+ valori crescute ale creatinkinazei

**Reacții adverse frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

* + dureri, dureri de stomac
	+ tulburări de somn, vise anormale
	+ probleme de digestie, determinând disconfort după masă, balonare, flatulenţă
	+ erupţii pe piele (inclusiv pete roşii, însoţite uneori de vezicule şi umflarea pielii), care pot fi determinate de reacţii alergice, mâncărime, modificare a culorii pielii, inclusiv apariţia unor pete de culoare închisă
	+ alte reacţii alergice, ca de exemplu respiraţie dificilă, umflături sau senzaţia de vertij
	+ pierderea masei osoase

*Analizele pot de asemenea indica:*

* + număr scăzut al celulelor albe din sânge (scăderea numărului de celule albe din sânge vă poate face vulnerabil la infecţii)
	+ valori crescute ale trigliceridelor (acizi graşi), bilei sau zahărului din sânge
	+ probleme ale ficatului şi pancreasului

**Reacții** **mai puțin frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 100 persoane)*

* + dureri la nivelul abdomenului (burtă) determinate de inflamaţia pancreasului
	+ umflare a feţei, buzelor, limbii sau gâtului
	+ anemie (număr scăzut al celulelor roşii din sânge)
	+ distrugere a ţesutului muscular, dureri musculare sau slăbiciune musculară, care pot să apară ca urmare a leziunilor celulelor tubulare ale rinichilor

***Analizele pot de asemenea indica:***

* + scădere a concentraţiei de potasiu din sânge
	+ valoare crescută a concentraţiei de creatinină din sânge
	+ modificări ale urinei

**Reacții adverse** **rare**

*(pot afecta până la 1 din 1000 persoane)*

* acidoză lactică (vezi *Reacții adverse grave posibile*)
* ficat gras
* colorare a în galben a pielii sau ochilor, mâncărimi sau dureri la nivelul abdomenului (burtă), determinate de inflamaţia ficatului
* inflamaţia rinichilor, eliminarea unei cantităţi crescute de urină şi senzaţie de sete, insuficiență renală, deteriorare a celulelor tubulare ale rinichilor
* fragilitate osoasă (asociată cu dureri ale oaselor şi care poate determina uneori apariţia de fracturi)
* dureri de spate determinate de probleme ale rinichilor

Leziunile celulelor tubulare ale rinichilor pot fi asociate cu distrugerea ţesutului muscular, fragilitatea osoasă (asociată cu dureri ale oaselor şi care poate determina uneori apariţia de fracturi), dureri musculare, slăbiciune musculară şi scăderea cantităţii de potasiu sau fosfat din sânge.

* **Dacă observați oricare dintre reacţiile adverse menționate mai sus sau vreuna dintre aceste reacții adverse devine gravă,** adresați-vă medicului dumneavoastrăsau farmacistului.

Nu se cunoaște frecvența următoarelor reacții adverse.

* **Probleme la nivelul oaselor.** Unii pacienți care iau medicamente antiretrovirale în asociere, cum este emtricitabină/tenofovir disoproxil, pot dezvolta o boală de oase numită *osteonecroză* (moartea țesutului osos prin pierderea alimentării cu sânge la nivelul osului). Dacă luați acest tip de medicament timp îndelungat, administrarea de corticosteroizi, consumul de alcool, un sistem imunitar foarte slab și supraponderalitatea pot fi o parte dintre numeroșii factori de risc pentru dezvoltarea acestei boli. Semnele osteonecrozei sunt:
* rigiditate a articulațiilor
* dureri articulare (în special la nivelul șoldului, genunchiului sau umărului)
* dificultăți de mișcare
* **Dacă observați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.**

În timpul tratamentului pentru infecţia cu HIV pot să apară creşterea greutăţii corporale şi a valorilor nivelurilor lipidelor din sânge şi glicemiei. Aceasta este parţial asociată cu îmbunătăţirea stării de sănătate şi cu stilul de viaţă, şi, uneori, în cazul lipidelor plasmatice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecţiei cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Alte reacţii adverse la copii

* Copiii trataţi cu emtricitabină au prezentat foarte frecvent modificări ale culorii pielii, inclusiv:
* apariţia de pete de culoare mai închisă.
* Copiii au prezentat frecvent o scădere a numărului de globule roşii (anemie).
* acest lucru poate determina copilul să se simtă obosit şi să gâfâie.
* **Dacă observaţi oricare dintre aceste simptome, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.**

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon şi cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Ambalaj flacon: a se utiliza în termen de 90 de zile după prima deschidere.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan**

* **Substanţele active sunt** *emtricitabină* şi *tenofovir disoproxil*. Fiecare comprimat filmat conţine emtricitabină 200 mg şi tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu tenofovir disoproxil maleat 300 mg).
* **Celelalte componente sunt** celuloză microcristalină, hydroxipropilceluloză slab substituită, oxid roşu de fier (E172), siliciu coloidal anhidru, lactoză monohidrat (a se vedea secţiunea 2 „Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan conţine lactozăˮ), stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetin, lac aluminat FCF albastru lucios (E133), oxid galben de fier (E172).

**Cum arată Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan şi conţinutul ambalajul**

Comprimatele filmate de Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Mylan sunt comprimate filmate biconvexe, în formă de capsulă, de culoare verde, cu dimensiunile 19,8 mm x 9,00 mm, marcate cu „M” pe o faţă şi cu „ETD” pe cealaltă faţă.

Acest medicament este disponibil în flacoane din plastic conţinând un desicant (A NU SE CONSUMA DESICANTUL) şi 30 sau 90 de comprimate filmate şi în pachete multiple de 90 de comprimate filmate, incluzând 3 flacoane, fiecare cu câte 30 de comprimate filmate sau în pachete de blistere cu desicant încorporat, având câte 30, 30x1, 90x1 sau 100x1 comprimate filmate şi ȋn ambalaje cu blistere conţinând 30, 30x1, 90x1 comprimate filmate.

Este posibil să nu fie comercializate toate mărimile de ambalaj.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:**

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**Fabricantul:**

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1, H-2900 Komárom,

Ungaria

Medis International

vyrobani zavod Bolatice,Prumyslova, -961/16, Bolatice

747 23, Republica Cehă

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1

Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352,

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**ViatrisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**Viatris UABTel: +370 5 205 1288 |
| **България**Майлан ЕООДТел.: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**ViatrisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00(Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Viatris CZ s.r.o.Tel: +420 222 004 400 | **Magyarország**Viatris Healthcare Kft.Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**Viatris ApS Tlf: +45 28 11 69 32 | **Malta**V.J. Salomone Pharma LtdTel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**Viatris Healthcare GmbHTel: + 49 800 0700 800 | **Nederland**Mylan BVTel: + 31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**Viatris OÜ Tel: + 372 6363 052 | **Norge**Viatris ASTlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**Viatris Hellas LtdΤηλ: +30 2100 100 002 | **Österreich**Viatris Austria GmbHTel: +43 1 86390 |
| **España**Viatris Pharmaceuticals, S.L.Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**Viatris Healthcare Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 546 64 00 |
| **France**Viatris SantéTél: +33 4 37 25 75 00 | **Portugal**Mylan, Lda.Tel: + 351 214 127 200 |
| **Hrvatska**Viatris Hrvatska d.o.o.Tel: +385 1 23 50 599 | **România**BGP Products SRLTel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**Viatris LimitedTel: +353 1 8711600 | **Slovenija**Viatris d.o.o.Tel: + 386 1 236 31 80 |
| **Ísland**Icepharma hf. Sími: +354 540 8000  | **Slovenská republika**Viatris Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**Viatris Italia S.r.l.Tel: + 39 (0) 2 612 46921 | **Suomi/Finland****Viatris Oy**Puh/Tel: + 358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 | **Sverige**Viatris ABTel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**Viatris SIA Tel: +371 676 055 80 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.