

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/10 mg comprimate filmate

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

200 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 10 mg.

200 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

200 mg/10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu formă rectangulară, de culoare gri, cu margini teșite, biconvex (de aproximativ 15 mm × 7 mm), marcat cu „ET 1” pe una dintre fețe și cu V pe cealaltă față.

200 mg/25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu formă rectangulară, de culoare gri, cu margini teșite, biconvex cu dimensiuni (de aproximativ 15 mm × 7 mm), marcat cu „ET 2” pe una dintre fețe și cu V pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților și adolescenților (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis trebuie administrat după cum se menționează în Tabelul 1.

Tabelul 1: Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris în funcție de cel de-al treilea medicament din schema de tratament pentru HIV

Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris	Al treilea medicament în schema de tratament pentru HIV (vezi pct. 4.5)
Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200/10 mg o dată pe zi	Atazanavir cu ritonavir sau cobicistat Darunavir cu ritonavir sau cobicistat ¹ Lopinavir cu ritonavir
Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200/25 mg o dată pe zi	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapină, rilpivirină, raltegravir

¹ Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200/10 mg în asociere cu darunavir 800 mg și cobicistat 150 mg, administrate sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe, a fost studiat la subiecți netratați anterior, vezi pct. 5.1.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și trec mai puțin de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris cât mai curând posibil și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și trec mai mult de 18 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 1 oră de la administrarea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris, trebuie să ia un alt comprimat.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris la adulți și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 12 ani și cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (ClCr) ≥ 30 ml/minut. Tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris trebuie întrerupt la pacienții la care valoarea estimată a ClCr scade sub 30 ml/minut în timpul tratamentului (vezi pct. 5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris la adulții cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr < 15 ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă; cu toate acestea, tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris poate fi utilizat la acești pacienți dacă beneficiile potențiale sunt considerate a depăși riscurile potențiale (vezi pct. 4.4 și 5.2). În zilele de hemodializă, Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris trebuie administrat după finalizarea ședinței de hemodializă.

Tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris trebuie evitat la pacienții cu o valoare estimată a ClCr ≥ 15 ml/minut și < 30 ml/minut, sau < 15 ml/minut și care nu efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, întrucât siguranța Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris nu a fost stabilită la aceste grupe de pacienți.

Nu sunt disponibile date pentru recomandări privind dozajul la copiii cu vârsta sub 18 ani cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea < 35 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatriis trebuie administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Nu este recomandată mestecarea sau zdrobirea comprimatului filmat, din cauza gustului amar.

În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatul întreg, acesta poate fi divizat în jumătate, iar ambele jumătăți trebuie luate una după alta, astfel încât doza completă să fie administrată imediat.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți infectați concomitent cu HIV și virusul hepatitic B sau C

Pacienții cu hepatită B sau C cronică ce urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale.

Siguranța și eficacitatea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatriis la pacienții infectați concomitent cu HIV-1 și virusul hepatitic C (VHC) nu au fost stabilite.

Tenofovir alafenamidă este activ împotriva virusului hepatitic B (VHB). Întreruperea tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatriis la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB, care întrerup tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatriis trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatriis la pacienții cu tulburări hepatice de fond semnificative nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afecțiunii hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Greutate corporală și parametri metabolici

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

Disfuncție mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal;

acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (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 știe 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 național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemplele relevante includ retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul.

S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Pacienți care prezintă infecție cu HIV-1 cu mutații

Administrarea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viartis trebuie evitată la pacienții care au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care prezintă infecție cu HIV-1 cu mutația K65R (vezi pct. 5.1).

Terapia nucleozidică triplă

Au existat raportări privind o rată crescută a eșecului virusologic și a apariției rezistenței în faza timpurie, atunci când tenofovirul disoproxil a fost asociat cu lamivudină și abacavir, precum și cu lamivudină și didanozină, într-o schemă de tratament cu administrare o dată pe zi. Prin urmare pot fi observate aceleași probleme în cazul în care Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis se administrează cu un al treilea analog nucleozidic.

Infecții oportuniste

Pacienții cărora li se administrează Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis sau care urmează alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și de aceea trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Osteonecroza

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

Nefrotoxicitatea

Ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută și tubulopatie renală proximală, în legătură cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă.

Nu poate fi exclus un risc potențial de nefrotoxicitate rezultat în urma expunerii cronice la concentrații scăzute de tenofovir, din cauza administrării tratamentului cu tenofovir alafenamidă (vezi pct. 5.3).

Se recomandă ca funcția renală să fie evaluată la toți pacienții, înainte sau la inițierea tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, și, de asemenea, monitorizată pe durata tratamentului la toți pacienții, dacă este necesar din punct de vedere clinic. La pacienții care prezintă scăderi clinic semnificative ale funcției renale sau cu semne de tubulopatie renală proximală, trebuie avută în vedere întreruperea administrării Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris.

Pacienți cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă

Tratamentul cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris poate fi utilizat la adulți cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr < 15 ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă dacă beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale (vezi pct. 4.2). Într-un studiu efectuat cu emtricitabină + tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir + cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (E/C/F/TAF) la adulți infectați cu HIV-1 cu boală renală în stadiu terminal (valoare estimată a ClCr < 15 ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, eficacitatea s-a menținut pe o perioadă de 48 săptămâni, dar expunerea la emtricitabină a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate că nu au fost identificate probleme noi de siguranță, implicațiile expunerii crescute la emtricitabină rămân incerte (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Nu este recomandată administrarea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris concomitent cu anumite anticonvulsivante (de exemplu carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital și fenitoină), medicamente utilizate în infecțiile cu micobacterii (de exemplu rifampicină, rifabutină, rifapentină), sunătoare și inhibitori de protează (IP) HIV, alții decât atazanavirul, lopinavirul și darunavirul (vezi pct. 4.5).

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă, tenofovir disoproxil, emtricitabină, lamivudină sau adefovir dipivoxil.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris nu trebuie administrat concomitent cu medicamente care conțin tenofovir alafenamidă, tenofovir disoproxil, emtricitabină, lamivudină sau adefovir dipivoxil.

Emtricitabină

Studiile clinice *in vitro* și de farmacocinetică privind interacțiunile dintre medicamente au evidențiat faptul că există o posibilitate redusă de apariție a unor interacțiuni mediate de CYP, care implică emtricitabina și alte medicamente. Administrarea concomitentă de emtricitabină și medicamente care sunt eliminate prin secreție tubulară activă poate determina creșterea concentrațiilor de emtricitabină și/sau a medicamentelor administrate concomitent. Medicamentele care determină scăderea funcției renale pot determina creșterea concentrațiilor de emtricitabină.

Tenofovir alafenamidă

Tenofovir alafenamida este transportată de glicoproteina P (gp-P) și de proteina de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Medicamentele care afectează puternic activitatea gp-P și BCRP pot determina modificări ale absorbției tenofovir alafenamidei. Se preconizează că medicamentele care induc activitatea gp-P (de exemplu rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbitalul) vor determina scăderea absorbției tenofovir alafenamidei, conducând la o concentrație plasmatică scăzută a tenofovir alafenamidei, care poate duce la pierderea efectului terapeutic al Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei și la apariția rezistenței. Se preconizează că administrarea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei concomitent cu alte medicamente care inhibă activitatea gp-P și BCRP (de exemplu cobicistat, ritonavir, ciclosporină) va determina creșterea absorbției și a concentrației plasmatice de tenofovir alafenamidă. Pe baza datelor unui studiu *in vitro*, nu se preconizează ca administrarea concomitentă a tenofovir alafenamidei cu inhibitori ai xantin oxidazei (de exemplu, febuxostat) să determine creșterea expunerii sistemice la tenofovir *in vivo*.

Tenofovir alafenamida nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 *in vitro*. Nu este un inhibitor sau un inductor al CYP3A *in vivo*. Tenofovir alafenamida este un substrat al OATP1B1 și OATP1B3 *in vitro*. Distribuția tenofovir alafenamidei în organism poate fi afectată de activitatea OATP1B1 și OATP1B3.

Alte interacțiuni

Tenofovir alafenamida nu este un inhibitor al uridin difosfat glucuronoziltransferazei (UGT) 1A1 umane *in vitro*. Nu se știe dacă tenofovir alafenamida este un inhibitor al altor enzime UGT. Emtricitabina nu a inhibat reacția de glucuronidare a substratului UGT nespecific *in vitro*.

Interacțiunile dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei și medicamente ce pot fi administrate concomitent sunt prezentate în Tabelul 2 (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio modificare prin „↔”). Interacțiunile descrise se bazează pe studii efectuate cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă sau cu substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei administrate individual și/sau în asocieri, sau sunt interacțiuni posibile între medicamente care pot apărea în cazul administrării Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei.

Tabel 2: Interacțiuni între substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viartis și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică ¹	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ²	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis
ANTIINFECȚIOASE		
Antifungice		
Ketoconazol Itraconazol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viartis. Se preconizează că administrarea concomitentă de ketoconazol sau itraconazol, care sunt inhibitori potenți ai gp-P, va determina creșterea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă.	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis este de 200/10 mg o dată pe zi.
Fluconazol Isavuconazol	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viartis. Administrarea concomitentă de fluconazol sau isavuconazol poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă.	Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică ¹	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ²	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
Antimicobacteriene		
Rifabutină Rifampicină Rifapentină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris. Administrarea concomitentă de rifampicină, rifabutină și rifapentină, toate acestea fiind inductori ai gp-P, poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și rifabutină, rifampicină sau rifapentină.
Medicamente împotriva virusului hepatitic C		
Ledipasvir (90 mg o dată pe zi)/sofosbuvir (400 mg o dată pe zi), emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) ³	Ledipasvir: ASC: ↑ 79% C_{max}: ↑ 65% C_{min}: ↑ 93% Sofosbuvir: ASC: ↑ 47% C_{max}: ↑ 29% Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 66% Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C_{max}: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de ledipasvir sau sofosbuvir. Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).
Ledipasvir (90 mg o dată pe zi)/sofosbuvir (400 mg o dată pe zi), emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi) ⁴	Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 32% C_{max}: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de ledipasvir sau sofosbuvir; doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică ¹	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ²	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)/ velpatasvir (100 mg o dată pe zi), emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) ³	Sofosbuvir: ASC: ↑ 37% C_{max}: ↔ Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↑ 48% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 58% Velpatasvir: ASC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 30% C_{min}: ↑ 60% Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 20%	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir, velpatasvir sau voxilaprevir. Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+ 100 mg o dată pe zi) ⁷ / emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/ tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) ³	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 27% Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↑ 43% C_{max}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{min}: ↑ 46% C_{max}: ↔ Voxilaprevir: ASC: ↑ 171% C_{min}: ↑ 350% C_{max}: ↑ 92% Emtricitabină: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 21%	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică ¹	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ²	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg o dată pe zi) ⁷ /emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi) ⁴	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ Metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului: ASC: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Voxilaprevir: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 52% C_{max}: ↑ 32%	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir, velpatasvir sau voxilaprevir. Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Inhibitori de protează HIV		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (10 mg)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 75% C_{max}: ↑ 80% Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/10 mg o dată pe zi.
Atazanavir/ritonavir (300/100 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (10 mg)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 91% C_{max}: ↑ 77% Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/10 mg o dată pe zi.
Darunavir/cobicistat (800/150 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi) ⁵	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 224% C_{max}: ↑ 216% C_{min}: ↑ 221% Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/10 mg o dată pe zi.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică¹	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min}²	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
Darunavir/ritonavir (800/100 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 105% C _{max} : ↑ 142% Darunavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/10 mg o dată pe zi.
Lopinavir/ritonavir (800/200 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↑ 47% C _{max} : ↑ 119% Lopinavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/10 mg o dată pe zi.
Tipranavir/ritonavir	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris. Tipranavirul/ritonavirul conduc la inducerea gp-P. Se preconizează că expunerea la tenofovir alafenamidă va scădea la utilizarea de tipranavir/ritonavir în asociere cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris.
Alți inhibitori de protează	Efectul nu este cunoscut.	Nu sunt disponibile date care să permită efectuarea unor recomandări privind dozele pentru administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează.
Alte medicamente antiretrovirale pentru HIV		
Dolutegravir (50 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) ³	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Dolutegravir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/25 mg o dată pe zi.
Rilpivirină (25 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi)	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/25 mg o dată pe zi.
Efavirenz (600 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (40 mg o dată pe zi) ⁴	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↓ 14% C _{max} : ↓ 22%	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/25 mg o dată pe zi.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică¹	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C_{max}, C_{min}²	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
Maraviroc Nevirapină Raltegravir	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei. Nu se preconizează că expunerea la tenofovir alafenamidă ar fi afectată de maraviroc, nevirapină sau raltegravir, nici nu se preconizează că ar afecta căile metabolice și de excreție relevante pentru maraviroc, nevirapină sau raltegravir.	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/25 mg o dată pe zi.
ANTICONVULSIVANTE		
Oxcarbazepină Fenobarbital Fenitoină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei. Administrarea concomitentă de oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină, toate acestea fiind inductori ai gp-P, poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și oxcarbazepină, fenobarbital sau fenitoină.
Carbamazepină (titrată de la 100 mg la 300 mg de două ori pe zi), emtricitabină/tenofovir alafenamidă (200 mg/25 mg o dată pe zi) ^{5,6}	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↓ 55% C _{max} : ↓ 57% Administrarea concomitentă de carbamazepină, un inductor al gp-P, determină scăderea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și carbamazepină.
ANTIDEPRESIVE		
Sertralină (50 mg o dată pe zi), tenofovir alafenamidă (10 mg o dată pe zi) ³	Tenofovir alafenamidă: ASC: ↔ C _{max} : ↔ Sertralină: ASC: ↑ 9% C _{max} : ↑ 14%	Nu este necesară ajustarea dozei de sertralină. Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris. Administrarea concomitentă de sunătoare, un inductor al gp-P, poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și sunătoare.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică ¹	Efectele asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} ²	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină	Nu a fost studiată interacțiunea cu niciuna dintre substanțele din compoziția Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei Viatris. Se preconizează că administrarea concomitentă de ciclosporină, un inhibitor puternic al gp-P, va determina creșterea concentrațiilor plasmatice de tenofovir alafenamidă.	Doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este de 200/10 mg o dată pe zi.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg o dată pe zi), Etinilestradiol (0,025 mg o dată pe zi), Emtricitabină/ Tenofovir alafenamidă (200/25 mg o dată pe zi) ⁵	Norelgestromin: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Etinilestradiol: ASC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinilestradiol. Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam administrat oral (o singură doză de 2,5 mg), tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi)	Midazolam: ASC: ↔ C _{max} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei de midazolam. Doza de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris se stabilește în funcție de medicamentul antiretroviral administrat concomitent (vezi pct. 4.2).
Midazolam administrat intravenos (o singură doză de 1 mg), tenofovir alafenamidă (25 mg o dată pe zi).	Midazolam: ASC: ↔ C _{max} : ↔	

¹ Când sunt furnizate dozele, acestea sunt dozele utilizate în studiile clinice de interacțiune medicamentoasă.

² Când sunt disponibile date provenite din studii privind interacțiunile dintre medicamente.

³ Studiu efectuat cu comprimatul cu combinația cu doze fixe de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă.

⁴ Studiu efectuat cu comprimatul cu combinația cu doze fixe de emtricitabină/rilpivirină/tenofovir alafenamidă.

⁵ Studiu efectuat cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă.

⁶ Combinația emtricitabină/tenofovir alafenamidă a fost luată împreună cu alimente în acest studiu.

⁷ Studiu efectuat cu voxilaprevir suplimentar de 100 mg pentru a obține expunerile de voxilaprevir așteptate în cazul pacienților infectați cu VHC.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate efectuate cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă sau cu substanțele din compoziția acestuia la femeile gravide. Datele provenite din utilizarea tenofovir alafenamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Totuși, conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1 000 de rezultate obținute din sarcini expuse) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetale/neo-natale asociate cu administrarea de emtricitabină.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte ale emtricitabinei asupra parametrilor care evaluează fertilitatea, gestația, dezvoltarea fetală, nașterea sau dezvoltarea

post-natală. Studiile efectuate cu tenofovir alafenamidă la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra parametrilor care evaluează fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală (vezi pct. 5.3).

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tenofovir alafenamida se excretă în laptele uman. Emtricitabina se excretă în laptele uman. În studiile la animale s-a demonstrat că tenofovirul se excretă în lapte.

Există informații insuficiente cu privire la efectele emtricitabinei și tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor. Ca urmare, Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

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

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea provenite din utilizarea Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei la om. În studiile la animale, nu au existat efecte ale emtricitabinei și tenofovirului alafenamidei asupra parametrilor care evaluează împerecherea sau fertilitatea (vezi pct. 5.3).

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

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris ar putea avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe datele privind siguranța, provenite din toate studiile de fază 2 și 3 în care s-au administrat medicamente care conțin emtricitabină și tenofovir alafenamidă la pacienți infectați cu HIV-1, precum și pe experiența ulterioară punerii pe piață. În studiile clinice efectuate la pacienți adulți netratați anterior, cărora li s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabină 200 mg/tenofovir alafenamidă (sub formă de fumarat) 10 mg (E/C/F/TAF) pe durata a 144 de săptămâni, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost diareea (7%), greața (11%) și cefaleea (6%).

Sumarul, sub formă de tabel, al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din Tabelul 3 sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$).

Tabelul 3: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse¹

Frecvență	Reacția adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente:	anemie ²
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente:	vise anormale
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente:	cefalee, amețeli

Frecvență	Reacția adversă
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente:	greață
Frecvente:	diaree, vărsături, durere abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente:	dispepsie
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente:	erupție cutanată tranzitorie
Mai puțin frecvente:	angioedem ^{3,4} , prurit, urticarie ⁴
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente:	artralgie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente:	oboseală

¹ Cu excepția angioedemului, anemiei și urticariei (vezi notele de subsol 2, 3 și 4), toate reacțiile adverse au fost identificate în cadrul studiilor clinice efectuate cu produse care conțin F/TAF. Frecvențele determinate în cadrul studiilor clinice de fază 3 efectuate cu E/C/F/TAF la 866 de pacienți adulți netratați anterior, până la 144 de săptămâni de tratament (studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111).

² Această reacție adversă nu a fost observată în studiile clinice efectuate cu medicamente care conțin F/TAF, dar a fost raportată în studiile clinice sau ulterior punerii pe piață a emtricitabinei, în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente antiretrovirale.

³ Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentelor care conțin emtricitabină.

⁴ Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentelor care conțin tenofovir alafenamidă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc general recunoscuți, cu boală HIV avansată sau după expunere prelungită la TARC. Nu se cunoaște frecvența acestor cazuri (vezi pct. 4.4).

Modificări ale analizelor de laborator ale lipidelor

În studiile cu pacienți netratați anterior, s-au observat creșteri față de momentul inițial în ambele grupuri de tratament care conține fumarat de tenofovir alafenamidă și fumarat de tenofovir disoproxil, ale următorilor parametri lipidici, în condiții de repaus alimentar: colesterol total, colesterol direct cu lipoproteine cu densitate mică (LDL) și lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride la săptămâna 144. Creșterea mediană față de momentul inițial pentru parametrii respectivi a fost mai mare în grupul de tratament cu E/C/F/TAF comparativ cu grupul de tratament cu elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabină 200 mg/tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg (E/C/F/TDF) la săptămâna 144 ($p < 0,001$ pentru diferența dintre grupurile de tratament pentru colesterolul total, colesterolul direct LDL și HDL și trigliceride, în condiții de repaus alimentar). Modificarea mediană (Q1, Q3) față de momentul inițial a raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL la săptămâna 144 a fost de 0,2 (-0,3, 0,7) în grupul de tratament cu E/C/F/TAF și de 0,1 (-0,4, 0,6) în grupul de tratament cu E/C/F/TDF ($p = 0,006$ pentru diferența dintre grupurile de tratament).

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu supresie virologică care au efectuat conversia la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă de la o schemă de tratament conținând emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile menținerii unui al treilea medicament antiretroviral (Studiul GS-US-311-1089), în brațul de tratament cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă au fost observate creșteri față de nivelul inițial ale următorilor parametri lipidici determinați în condiții de repaus alimentar: colesterolul total, colesterolul LDL direct și trigliceridele, comparativ cu modificările minore observate în brațul de tratament cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil ($p \leq 0,009$).

pentru diferența între grupe din perspectiva modificărilor față de nivelul inițial). În fiecare dintre cele două brațe de tratament, în Săptămâna 96, au fost înregistrate modificări minore față de nivelul inițial al valorilor mediane determinate în condiții de repaus alimentar pentru colesterolul HDL și glucoză, sau ale raportului dintre colesterolul total și colesterolul HDL, determinat în condiții de repaus alimentar. Niciuna dintre aceste modificări nu a fost considerată ca fiind relevantă din punct de vedere clinic.

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți adulți cu supresie virologică care au efectuat conversia la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă de la o schemă de tratament conținând abacavir/lamivudină în condițiile menținerii celui de al treilea medicament antiretroviral (Studiul GS-US-311-1717), au existat modificări minime ale parametrilor lipidici.

Parametri metabolici

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

Copii și adolescenți

Siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei a fost evaluată până în săptămâna 48 în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-0106) în care pacienților copii infectați cu HIV-1, netratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, li s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe. Profilul de siguranță al emtricitabinei și tenofovir alafenamidei administrate cu elvitegravir și cobicistat la 50 de pacienți adolescenți a fost similar cu cel pentru adulți (vezi pct. 5.1).

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei a fost evaluată până în săptămâna 144 în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-0112) în care la 248 de pacienți infectați cu HIV-1, care fie erau netratați anterior (n = 6), fie prezentau supresie virală (n = 242), cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata de filtrare glomerulară estimată prin metoda Cockcroft-Gault) [RFGe_{CG}]: 30-69 ml/minut) s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Profilul de siguranță la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată a fost similar cu cel pentru pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 5.1).

Siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei a fost evaluată până la 48 de săptămâni, într-un studiu clinic cu un singur braț, în regim deschis (GS-US-292-1825), în care 55 de pacienți infectați cu HIV-1, cu supresie virală, cu boală renală în stadiu terminal (RFGe_{CG} < 15 ml/minut), care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, au primit emtricitabină și tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Nu au fost identificate probleme noi de siguranță la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă cărora li s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (vezi pct. 5.2).

Pacienți infectați concomitent cu HIV și VHB

Siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe (elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă [E/C/F/TAF]) a fost evaluată la 72 de pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB cărora li se administra tratament pentru HIV în cadrul unui studiu clinic în regim deschis (GS-US-292-1249), până în săptămâna 48, în care pacienților le-a fost schimbat regimul antiretroviral (care includea tenofovir disoproxil fumarat [TDF] pentru 69 din 72 de pacienți) cu E/C/F/TAF. Pe baza acestor date limitate, profilul de siguranță pentru emtricitabină și tenofovir alafenamidă administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație de doze fixe la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV/VHB -a fost similar cu cel pentru pacienții cu monoinfecție cu HIV-1 (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8). Tratamentul supradozajului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului.

Emtricitabina poate fi eliminată prin hemodializă, care elimină aproximativ 30% din doza de emtricitabină într-o ședință de dializă cu durată de 3 ore, începând de la 1,5 ore de la administrarea dozei de emtricitabină. Tenofovirul este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extragere de aproximativ 54%. Nu se știe dacă emtricitabina sau tenofovirul pot fi eliminate prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiviral pentru utilizare sistemică; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR17.

Mecanism de acțiune

Emtricitabina este un inhibitor nucleozidic al reverstranscriptazei (INRT) și un analog nucleozidic al 2'-deozicitidinei. Emtricitabina este fosforilată de către enzimele celulare cu formarea de emtricitabină trifosfat. Emtricitabina trifosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în acidul dezoxiribonucleic (ADN-ul) viral prin intermediul reverstranscriptazei HIV (RT), care determină întreruperea lanțului de ADN. Emtricitabina manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și a VHB.

Tenofovir alafenamida este un inhibitor nucleotidic al reverstranscriptazei (INtRT) și un promedicament fosfonamidat al tenofovirului (analog 2'-deoxiadenozin monofosfat). Tenofovir alafenamida pătrunde în celule și din cauza stabilității plasmatice crescute și a activării intracelulare prin hidroliza prin intermediul cathepsinei A, tenofovir alafenamida este mai eficientă decât fumaratul de tenofovir disoproxil în concentrarea tenofovirului în celulele mononucleare din sângele periferic (CMSP) sau celule țintă ale HIV, inclusiv limfocite și macrofage. Tenofovirul intracelular este ulterior fosforilat în metabolitul tenofovir difosfat, activ din punct de vedere farmacologic. Tenofovirul difosfat inhibă replicarea HIV prin încorporarea în ADN-ul viral prin intermediul RT HIV, care determină întreruperea lanțului de ADN. Tenofovirul manifestă activitate împotriva HIV-1, HIV-2 și VHB.

Activitate antivirală *in vitro*

Emtricitabina și tenofovir alafenamida au demonstrat activitate antivirală sinergică la nivelul culturilor de celule. Nu s-a observat niciun fel de antagonism cu emtricitabina sau tenofovir alafenamida în cazul asocierii cu alte medicamente antiretrovirale.

Activitatea antivirală a emtricitabinei împotriva tulpinilor de HIV-1 de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe linia de celule MAGI CCR5 și pe CMSP. Valorile concentrației eficiente 50% (CE₅₀) pentru emtricitabină au fost cuprinse între 0,0013 și 0,64 μM. În culturi de celule, emtricitabina a prezentat activitate antivirală împotriva subtipurilor A, B, C, D, E, F

și G ale HIV-1 (valori ale CE_{50} cuprinse între 0,007 și 0,075 μM) și a demonstrat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE_{50} cuprinse între 0,007 și 1,5 μM).

Activitatea antivirală a tenofovir alafenamidei împotriva tulpinilor de HIV-1, subtipul B, de laborator și izolate în clinică a fost evaluată pe linii de celule limfoblastoide, pe CMSP, pe monocite/macrofage primare și pe limfocite T CD4+. Valorile CE_{50} pentru tenofovir alafenamidă au fost cuprinse între 2,0 și 14,7 nM. În culturi de celule, tenofovir alafenamida a prezentat activitate antivirală împotriva tuturor grupărilor (M, N și O), inclusiv subtipurile A, B, C, D, E, F și G ale HIV-1 (valori ale CE_{50} cuprinse între 0,10 și 12,0 nM) și a manifestat activitate specifică împotriva tulpinii HIV-2 (valori ale CE_{50} cuprinse între 0,91 și 2,63 nM).

Rezistența

In vitro

Sensibilitatea redusă la emtricitabină este asociată cu mutațiile M184V/I la nivelul RT HIV-1.

Tulpinile HIV-1 izolate, cu sensibilitate redusă la tenofovir alafenamidă exprimă o mutație K65R la nivelul RT HIV-1; în plus, s-a observat tranzitoriu o mutație K70E la nivelul RT HIV-1.

La pacienți netratați anterior

Într-o analiză a datelor cumulate efectuată la pacienți netratați anterior cu antiretrovirale cărora li s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă (10 mg) în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe în studiile de fază 3 GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, genotiparea a fost efectuată pe tulpinile HIV-1 izolate din plasmă, provenite de la toți pacienții cu ARN HIV-1 ≥ 400 de copii/ml în momentul eșecului virusologic confirmat, la săptămâna 144 sau la întreruperea tratamentului în perioada inițială. Până la săptămâna 144, s-a observat apariția uneia sau a mai multor mutații asociate cu rezistența la emtricitabină, tenofovir alafenamidă sau elvitegravir la tulpinile HIV-1 izolate de la 12 din 22 de pacienți cu date genotipice evaluabile provenite de la tulpini izolate la inițierea studiului și în caz de eșec al tratamentului cu E/C/F/TAF (12 din 866 de pacienți [1,4%]), puse în corespondență, comparativ cu 12 din 20 de tulpini izolate provenite de la pacienți cu date genotipice evaluabile din grupul cu E/C/F/TDF (12 din 867 de pacienți [1,4%]). În grupul de tratament cu E/C/F/TAF, mutațiile care au apărut au fost M184V/I (n = 11) și K65R/N (n = 2) la nivelul RT și T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) și N155H (n = 2) la nivelul integrazei. Dintre tulpinile HIV-1 izolate de la 12 pacienți care au dezvoltat rezistență în grupul de tratament cu E/C/F/TDF, mutațiile care au apărut au fost M184V/I (n = 9), K65R/N (n = 4) și L210W (n = 1) la nivelul RT și E92Q/V (n = 4) și Q148R (n = 2), și N155H/S (n = 3) la nivelul integrazei. Majoritatea tulpinilor HIV-1 izolate de la pacienți din ambele grupuri de tratament, la care au apărut mutații asociate cu rezistența la elvitegravir la nivelul integrazei, au dezvoltat și mutații asociate cu rezistența la emtricitabină la nivelul RT.

La pacienții infectați concomitent cu HIV și HVB

Într-un studiu clinic asupra pacienților cu supresie virologică HIV, infectați concomitent cu hepatita B cronică, care au primit emtricitabină și tenofovir alafenamidă, administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație de doze fixă (E/C/F/TAF), timp de 48 de săptămâni (GS-US-292-1249, n = 72), 2 pacienți s-au calificat pentru analiza rezistenței. La acești pacienți nu a fost identificată nicio substituție de aminoacizi asociată cu rezistența la vreuna dintre componentele E/C/F/TAF în HIV-1 sau VHB.

Rezistența încrucișată la pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior sau cu supresie virală

Virusurile rezistente la emtricitabină, care prezintă substituția M184V/I, au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină.

Mutațiile K65R și K70E determină sensibilitate redusă la abacavir, didanozină, lamivudină, emtricitabină și tenofovir, dar păstrează sensibilitatea la zidovudină.

Tulpina HIV-1 cu rezistență multinucleozidică cu o mutație T69S cu dublă inserție sau cu un complex al mutației Q151M, incluzând K65R, a demonstrat sensibilitate redusă la tenofovir alafenamidă.

Date clinice

Nu s-au efectuat studii cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă privind eficacitatea și siguranța la pacienții netratați anterior.

Eficacitatea clinică a Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei a fost stabilită în urma studiilor efectuate cu emtricitabină și tenofovir alafenamidă, la administrarea în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe E/C/F/TAF.

Pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior

În studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie emtricitabină 200 mg și tenofovir alafenamidă 10 mg (n = 866) o dată pe zi, fie emtricitabină 200 mg+tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) 245 mg (n = 867) o dată pe zi, ambele administrate cu elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg sub formă de comprimat cu combinație de doze fixe. Vârsta medie a pacienților era de 36 ani (interval: 18-76), 85% erau bărbați, 57% erau de rasă caucaziană, 25% erau de rasă neagră, iar 10% erau asiatici. Nouăsprezece procente dintre pacienți au fost identificați ca hispanici/latino. Valoarea medie plasmatică inițială a ARN HIV-1 era de 4,5 log₁₀ copii/ml (interval: 1,3-7,0), iar 23% prezentau încărcături virale la momentul inițial > 100 000 de copii/ml. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 427 celule/mm³ (interval: 0-1 360), iar 13% dintre pacienți aveau un număr de celule CD4+ < 200 de celule/mm³.

E/C/F/TAF a demonstrat o superioritate statistică cu privire la atingerea valorii ARN HIV-1 < 50 de copii/ml comparativ cu E/C/F/TDF în săptămâna 144. Diferența procentuală a fost de 4,2% (Î 95%: 0,6% până la 7,8%). Rezultatele cumulate ale tratamentului până la 48 și 144 de săptămâni sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele cumulate privind răspunsul virusologic din Studiile GS-US-292-0104 și GS-US-292-0111 la săptămânile 48 și 144^{a,b}

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
ARN HIV-1 < 50 de copii/ml	92%	90%	84%	80%
Diferența între tratamente	2,0% (Î 95%: -0,7% până la 4,7%)		4,2% (Î 95%: 0,6% până la 7,8%)	
ARN HIV-1 ≥ 50 de copii/ml^c	4%	4%	5%	4%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144	4%	6%	11%	16%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau a decesului ^d	1%	2%	1%	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 de copii/ml ^e	2%	4%	9%	11%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	1%	< 1%	1%	1%

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF ^c (n = 867)	E/C/F/TAF (n = 866)	E/C/F/TDF (n = 867)
Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 de copii/ml în funcție de subgrup				
Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 de copii/ml în funcție de subgrup				
Vârsta				
< 50 de ani	716/777 (92%)	680/753 (90%)	647/777 (83%)	602/753 (80%)
≥ 50 de ani	84/89 (94%)	104/114 (91%)	82/89 (92%)	92/114 (81%)
Sex				
Masculin	674/733 (92%)	673/740 (91%)	616/733 (84%)	603/740 (81%)
Feminin	126/133 (95%)	111/127 (87%)	113/133 (85%)	91/127 (72%)
Rasă				
Neagră	197/223 (88%)	177/213 (83%)	168/223 (75%)	152/213 (71%)
Alta în afară de neagră	603/643 (94%)	607/654 (93%)	561/643 (87%)	542/654 (83%)
Încărcătură virală inițială				
≤ 100 000 de copii/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85%)	537/672 (80%)
> 100 000 de copii/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83%)	157/195 (81%)
Numărul de celule CD4+ la momentul inițial				
< 200 de celule/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80%)
≥ 200 de celule/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84%)	600/750 (80%)
ARN HIV-1 < 20 de copii/ml	84,4%	84,0%	81,1%	75,8%
Diferența între tratamente	0,4% (Î 95%: -3,0% până la 3,8%)		5,4% (Î 95%: 1,5% până la 9,2%)	

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

E/C/F/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil

- ^a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv); intervalul de evaluare pentru săptămâna 144 a fost cuprins între ziua 966 și ziua 1 049 (inclusiv).
- ^b În ambele studii, pacienții au fost stratificați în funcție de valoarea inițială a ARN HIV-1 (≤ 100 000 copii/ml, > 100 000 copii/ml până la ≤ 400 000 copii/ml sau > 400 000 copii/ml), de numărul de celule CD4+ (< 50 de celule/μl, 50-199 celule/μl sau ≥ 200 celule/μl) și în funcție de regiune (SUA sau din afara SUA).
- ^c Include pacienții care au avut ≥ 50 de copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 144, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii au avut o încărcătură virală ≥ 50 de copii/ml.
- ^d Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.
- ^e Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din monitorizare etc.

Creșterea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 230 de celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TAF, 211 celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TDF (p = 0,024) la săptămâna 48, 326 de celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TAF și 305 de celule/mm³ la pacienții cărora li s-a administrat E/C/F/TDF (p = 0,06) la săptămâna 144.

Eficacitatea clinică a Emtricitabinei/Tenofovir alafenamidei la pacienții netratați anterior a fost stabilită, de asemenea, în urma unui studiu efectuat cu emtricitabină și tenofovir alafenamidă (10 mg), la administrarea în asociere cu darunavir (800 mg) și cobicistat sub formă de comprimat cu combinația cu doze fixe (D/C/F/TAF). În Studiul (GS-US-299-0102), pacienții au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra fie combinația cu doze fixe D/C/F/TAF o dată pe zi (n = 103), fie darunavir și cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil o dată pe zi (n = 50). Proporțiile de pacienți cu o valoare ARN HIV-1 < 50 de copii/ml și < 20 de copii/ml sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultatele privind răspunsul virusologic din Studiul GS-US-299-0102 la Săptămâna 24 și Săptămâna 48^a

	Săptămâna 24		Săptămâna 48	
	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (n = 50)	D/C/F/TAF (n = 103)	Darunavir, cobicistat și emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (n = 50)
ARN HIV-1 < 50 de copii/ml	75%	74%	77%	84%
Diferența între tratamente	3,3% (Î 95%: -11,4% până la 18,1%)		-6,2% (Î 95%: -19,9% până la 7,4%)	
ARN HIV-1 ≥ 50 de copii/ml^b	20%	24%	16%	12%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48	5%	2%	8%	4%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului ^c	1%	0	1%	2%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 de copii/ml ^d	4%	2%	7%	2%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	0	0	0	0
ARN HIV-1 < 20 de copii/ml	55%	62%	63%	76%
Diferența între tratamente	-3,5% (Î 95%: -19,8% până la 12,7%)		-10,7% (Î 95%: -26,3% până la 4,8%)	

D/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă

^a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv).

^b Include pacienții care au avut ≥ 50 de copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii au avut o încărcătură virală ≥ 50 de copii/ml.

^c Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare.

^d Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din urmărire etc.

Pacienți infectați cu HIV-1, cu supresie virală

În Studiul GS-US-311-1089, eficacitatea și siguranța conversiei tratamentului de la emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă, cu menținerea tratamentului cu cel de-al treilea medicament antiretroviral, au fost evaluate în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, efectuat la adulți infectați cu HIV-1 cu supresie virală (n = 663). Pacienții trebuiau să prezinte supresie virală stabilă (ARN HIV-1 < 50 de copii/ml) cu schema de tratament inițială, timp de cel puțin 6 luni, și să prezinte HIV-1 fără mutații asociate cu rezistența la emtricitabină sau tenofovir alafenamidă înainte de intrarea în studiu. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1, fie pentru conversia la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă (n = 333), fie pentru a rămâne la schema de tratament cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil inițială (n = 330). Pacienții au fost stratificați în funcție de clasa celui de-al treilea medicament din cadrul schemei de tratament anterioare. La momentul inițial, la 46% dintre pacienți se administrau emtricitabină/fumarat

de tenofovir disoproxil în asociere cu un IP potențat și la 54% dintre pacienți se administrau emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil în asociere cu un al treilea medicament nepotențat.

Rezultatele tratamentului din Studiul GS-US-311-1089 până la 48 și 96 de săptămâni sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele privind răspunsul virusologic din Studiul GS-US-311-1089 la săptămânile 48^a și 96^b

	Săptămâna 48		Săptămâna 96	
	Schema de tratament conținând Emtricitabină/ Tenofovir alafenamidă (n = 333)	Schema de tratament conținând emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (n = 330)	Schema de tratament conținând Emtricitabină/ Tenofovir alafenamidă (n = 333)	Schema de tratament conținând emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (n = 330)
ARN HIV-1 < 50 de copii/ml	94%	93%	89%	89%
Diferența între tratamente	1,3% (ÎI 95%: -2,5% până la 5,1%)		-0,5% (ÎI 95%: -5,3% până la 4,4%)	
ARN HIV-1 ≥ 50 de copii/ml^c	< 1%	2%	2%	1%
Fără date virusologice la intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau 96	5%	5%	9%	10%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului ^d	2%	1%	2%	2%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 de copii/ml ^e	3%	5%	7%	9%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă urmând tratament cu medicamentul de studiu	< 1%	0	0	< 1%
Proporția (%) de pacienți cu ARN HIV-1 < 50 de copii/ml în funcție de schema de tratament anterioară				
IP potențat	142/155 (92%)	140/151 (93%)	133/155 (86%)	133/151 (88%)
Alte medicamente cu rol de al treilea medicament	172/178 (97%)	167/179 (93%)	162/178 (91%)	161/179 (90%)

IP = inhibitor de protează

^a Intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 a fost cuprins între ziua 294 și ziua 377 (inclusiv).

^b Intervalul de evaluare pentru săptămâna 96 a fost cuprins între ziua 630 și ziua 713 (inclusiv).

^c Include pacienții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru săptămâna 48 sau săptămâna 96, pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității, pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității, iar la momentul întreruperii aveau o încărcătură virală ≥ 50 de copii/ml.

^d Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau decesului în orice moment, din ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratamentul în timpul intervalului de evaluare.

^e Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din monitorizare etc.

În Studiul GS-US-311-1717, pacienții care prezentau supresie virală (ARN HIV-1 <50 de copii/ml) cu schema de tratament conținând abacavir/lamivudină timp de cel puțin 6 luni au fost randomizați în raport de 1:1 fie pentru conversia la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă (N = 280) în condițiile menținerii celui de al treilea medicament antiretroviral la momentul inițial sau pentru menținerea schemei de tratament conținând abacavir/lamivudină la momentul inițial (N = 276).

Pacienții au fost stratificați pe baza clasei celui de al treilea medicament din fosta schemă de tratament a acestora. La momentul inițial, la 30% dintre pacienți se administra abacavir/lamivudină în combinație cu un inhibitor de protează potențat și la 70% dintre pacienți se administra

abacavir/lamivudină în combinație cu un al treilea medicament nepotențat. Ratele de succes virologic la Săptămâna 48 au fost: schema de tratament conținând Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă: 89,7% (227 din 253 de subiecți); schema de tratament conținând abacavir/lamivudină: 92,7% (230 din 248 de subiecți). La Săptămâna 48, conversia la o schemă de tratament conținând Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă a fost neinferioară comparativ cu continuarea schemei de tratament conținând abacavir/lamivudină de la momentul inițial în menținerea ARN HIV-1 <50 de copii/ml.

Pacienți infectați cu HIV-1, cu insuficiență renală ușoară până la moderată

În Studiul GS-US-292-0112, eficacitatea și siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic, în regim deschis, în care la 242 de pacienți infectați cu HIV-1, cu insuficiență ușoară până la moderată (RFG_{CCG}: 30-69 ml/minut) s-a efectuat conversia la emtricitabină și tenofovir alafenamidă (10 mg) administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Pacienții prezentau supresie virală (ARN HIV-1 < 50 de copii/ml) timp de cel puțin 6 luni înainte de efectuarea conversiei.

Vârsta medie era de 58 de ani (interval: 24-82), 63 de pacienți (26%) având vârsta ≥ 65 de ani. Șaptezeci și nouă la sută dintre pacienți erau bărbați, 63% erau de rasă caucaziană, 18% erau de rasă neagră și 14% erau asiatici. Treisprezece procente dintre pacienți au fost identificați ca hispanici/latino. La momentul inițial, RFG_{CCG} mediană era de 56 ml/minut, iar la 33% dintre pacienți, RFG_{CCG} era cuprinsă între 30 și 49 ml/minut. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 664 de celule/mm³ (interval: 126-1 813).

În săptămâna 144, la 83,1% dintre pacienți (197/237 pacienți) s-a menținut ARN HIV-1 < 50 de copii/ml după efectuarea conversiei la emtricitabină și tenofovir alafenamidă administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe.

În studiul GS-US-292-1825, eficacitatea și siguranța emtricitabinei și a tenofovir alafenamidei, administrate în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe, au fost evaluate într-un studiu clinic cu un singur braț, în regim deschis, în care 55 de adulți infectați cu HIV-1, cu boală renală în stadiu terminal (RFG_{CCG} < 15 ml/minut), care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă timp de cel puțin 6 luni înainte de conversia la terapia cu emtricitabină și tenofovir alafenamidă administrate în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Pacienții au prezentat supresie virală (ARN HIV-1 < 50 de copii/ml) timp de cel puțin 6 luni înainte de conversie.

Vârsta medie a fost de 48 de ani (interval 23-64). Șaptezeci și șase la sută dintre participanți au fost bărbați, 82% au fost de rasă neagră și 18% au fost caucazieni. Cincisprezece la sută dintre pacienți s-au identificat ca hispanici/latino-americieni. Numărul mediu al celulelor CD4+ la momentul inițial a fost de 545 de celule/mm³ (interval 205-1 473). În săptămâna 48, 81,8% (45/55 de pacienți) au menținut ARN HIV-1 < 50 de copii/ml după conversia la terapia cu emtricitabină și tenofovir alafenamidă administrate în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Nu au existat modificări semnificative din punct de vedere clinic ale analizelor de laborator privind lipidele în condiții de repaus alimentar la pacienții care au efectuat conversia.

Pacienți infectați concomitent cu HIV și HVB

În Studiul în regim deschis GS-US-292-1249 asupra pacienților adulți infectați concomitent cu HIV-1 și hepatita B cronică, au fost evaluate eficiența și siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei, administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație de doze fixă (E/C/F/TAF). Șaizeci și nouă din cei 72 de pacienți erau dinainte pe terapie antiretrovirală cu TDF. La începutul tratamentului cu E/C/F/TAF, cei 72 de pacienți au fost supuși unei supresii HIV (ARN HIV-1 < 50 de copii/ml) timp de cel puțin 6 luni cu sau fără supresie de ADN HBV și aveau funcția renală compensată. Pacienții aveau vârsta medie de 50 de ani (interval: 28-67), 92% erau de sex masculin, 69% erau caucazieni, 18% erau de rasă neagră, iar 10% erau asiatici. Numărul mediu de celule CD4+ la momentul inițial era de 636 de celule/mm³ (interval: 263-1 498). Optzeci și șase la sută dintre

pacienți (62/72) au fost supuși unei supresii VHB (ADN VHB < 29 IU/ml) și 42% (30/72) au avut un rezultat AgHBe pozitiv la momentul inițial.

Dintre pacienții cu rezultat AgHBe pozitiv la momentul inițial, 1/30 (3,3%) a obținut seroconversia la anti-HBe în săptămâna 48. Dintre pacienții cu rezultat AgHbs pozitiv la momentul inițial, 3/70 (4,3%) au obținut seroconversia la anti-HBs în săptămâna 48.

În săptămâna 48, 92% din pacienți (66/72) și-au menținut valoarea ARN HIV-1 < 50 de copii/ml după trecerea la emtricitabină și tenofovir alafenamidă, administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație de doze fixă. Schimbarea medie față de momentul inițial al numărului de celule CD4+ în săptămâna 48 a fost de -2 celule/mm³. Nouăzeci și doi la sută (66/72 de pacienți) au avut un ADN VHB < 29 IU/ml prin intermediul unei analize statistice care a inclus și datele lipsă = eșec în săptămâna 48. Dintre cei 62 de pacienți care au fost supuși unei supresii VHB la momentul inițial, 59 au rămas sub supresie, iar 3 au avut date lipsă. Dintre cei 10 pacienți care nu au fost supuși supresiei VHB la momentul inițial (ADN VHB ≥ 29 IU/ml), 7 au fost suprimați, 2 au rămas în stare detectabilă, iar 1 a avut date lipsă.

Exista date clinice limitate privind utilizarea de E/C/F/TAF asupra pacienților infectați concomitent cu HIV/VHB netratați anterior.

Modificări ale analizelor privind densitatea minerală osoasă

În studiile efectuate la pacienți netratați anterior, emtricitabina și tenofovir alafenamida administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe au fost asociate cu reduceri mai mici ale densității minerale osoase (DMO) comparativ cu E/C/F/TDF după 144 de săptămâni de tratament, conform măsurării prin absorptiometrie duală cu raze X (DXA) la nivelul șoldului (modificarea medie: -0,8% față de -3,4%, $p < 0,001$) și al coloanei vertebrale lombare (modificarea medie: -0,9% față de -3,0%, $p < 0,001$). Într-un studiu separat, emtricitabina și tenofovir alafenamida administrate cu darunavir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe au fost, de asemenea, asociate cu reduceri mai mici ale DMO (determinate prin analiza DXA la nivelul șoldului și al coloanei vertebrale lombare) după 48 de săptămâni de tratament comparativ cu darunavir, cobicistat, emtricitabină și fumarat de tenofovir disoproxil.

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți adulți cu supresie virologică, s-au observat îmbunătățiri ale DMO până la 96 de săptămâni după efectuarea conversiei la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă de la o schemă de tratament conținând TDF, comparativ cu modificările minime observate în condițiile menținerii schemei de tratament conținând TDF, determinate pe baza analizei DXA la nivelul șoldului (modificare medie față de momentul inițial de 1,9% față de -0,3%, $p < 0,001$) și la nivelul coloanei vertebrale (modificare medie față de momentul inițial de 2,2% față de -0,2%, $p < 0,001$).

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți adulți cu supresie virologică, DMO nu s-a modificat semnificativ la 48 de săptămâni după conversia la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă de la o schemă de tratament conținând abacavir/lamivudină, comparativ cu menținerea schemei de tratament conținând abacavir/lamivudină, după cum s-a determinat pe baza analizei DXA la nivelul șoldului (modificare medie față de momentul inițial de 0,3% față de 0,2%, $p = 0,55$) și la nivelul coloanei vertebrale (modificare medie față de momentul inițial de 0,1% față de < 0,1%, $p = 0,78$).

Modificări ale analizelor privind funcția renală

În studiile efectuate la pacienți netratați anterior, emtricitabina și tenofovir alafenamida administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe după 144 de săptămâni de tratament au influențat într-o măsură mai mică parametrii de siguranță renală (măsurati după 144 de săptămâni de tratament prin RFGe_{CG} și raportul proteine – creatinină în urină și după 96 de săptămâni de tratament prin raportul albumină – creatinină în urină) comparativ cu E/C/F/TDF. După 144 săptămâni de tratament, niciun subiect nu a întrerupt E/C/F/TAF din cauza unei reacții adverse renale cauzate de tratament, comparativ cu 12 subiecți care au întrerupt E/C/F/TDF ($p < 0,001$).

Într-un studiu separat efectuat la pacienți netratați anterior, emtricitabina și tenofovir alafenamida administrate cu darunavir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe au influențat într-o măsură mai mică parametrii de siguranță renală după 48 săptămâni de tratament comparativ cu darunavir și cobicistat administrate cu emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (vezi și pct. 4.4).

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți adulți cu supresie virologică, valorile proteinuriei tubulare au fost similare la pacienții care au efectuat conversia la Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă, comparativ cu pacienții care au continuat schema de tratament conținând abacavir/lamivudină de la momentul inițial. La Săptămâna 48, modificarea procentuală mediană a raportului între proteina de legare a retinolului urinar și creatinina a fost de 4% în grupul de tratament cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă și de 16% la pacienții care au continuat schema de tratament conținând abacavir/lamivudină, iar raportul între beta-2 microglobulina urinară și creatinina a fost de 4%, comparativ cu 5%.

Copii și adolescenți

În Studiul GS-US-292-0106, eficacitatea, siguranța și farmacocinetica emtricitabinei și tenofovir alafenamidei au fost evaluate într-un studiu în regim deschis în care la 50 de adolescenți infectați cu HIV-1, netratați anterior, s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă (10 mg), administrate cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe. Pacienții aveau vârsta medie de 15 ani (interval: 12-17), iar 56% erau de sex feminin, 12% erau asiatici și 88% erau de rasă neagră. La momentul inițial, valoarea plasmatică mediană a ARN HIV-1 era de 4,7 log₁₀ copii/ml, numărul median de celule CD4+ era de 456 de celule/mm³ (interval: 95-1 110), iar numărul median de celule CD4+ era de 23% (interval: 7-45%). Cumulat, 22% dintre pacienți aveau o valoare plasmatică la momentul inițial a ARN HIV-1 > 100 000 de copii/ml. La săptămâna 48, la 92% (46/50) dintre pacienți s-a obținut o valoare ARN HIV-1 < 50 de copii/ml, similară cu ratele de răspuns la adulții infectați cu HIV-1, netratați anterior. Creșterea medie de la momentul inițial a numărului de celule CD4+ la săptămâna 48 a fost de 224 de celule/mm³. Nu a fost detectată apariția rezistenței la E/C/F/TAF până la săptămâna 48.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Emtricitabina se absoarbe rapid și extensiv în urma administrării orale, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse la 1 până la 2 ore după administrarea dozei. În urma administrării orale de mai multe doze de emtricitabină la 20 de subiecți infectați cu HIV-1, concentrațiile plasmatice maxime de emtricitabină la starea de echilibru (media ± DS) (C_{max}) au fost de $1,8 \pm 0,7$ μg/ml, iar aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru un interval de 24 de ore între doze (ASC) a fost de $10,0 \pm 3,1$ μg•oră/ml. Valoarea medie a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru după 24 ore de la administrarea dozei a fost egală sau mai mare decât valoarea medie *in vitro* a CI90 pentru activitatea anti-HIV-1.

Expunerea sistemică la emtricitabină nu a fost afectată atunci când emtricitabina a fost administrată împreună cu alimente.

După administrarea de alimente la subiecți sănătoși, concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse la aproximativ 1 oră după administrarea dozei pentru tenofovir alafenamidă administrată ca F/TAF (25 mg) sau E/C/F/TAF (10 mg). Valorile medii ale C_{max} și $ASC_{finală}$, (media ± DS) după consumul de alimente, în urma administrării unei doze unice de 25 mg de tenofovir alafenamidă administrată sub forma Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă au fost de $0,21 \pm 0,13$ μg/ml și, respectiv, de

$0,25 \pm 0,11 \mu\text{g}\cdot\text{or}\ddot{\text{a}}/\text{ml}$. Valorile medii ale C_{max} și $\text{ASC}_{\text{final}\ddot{\text{a}}}$, în urma administrării unei doze unice de 10 mg de tenofovir alafenamidă administrată sub forma E/C/F/TAF au fost de $0,21 \pm 0,10 \mu\text{g}/\text{ml}$ și, respectiv, de $0,25 \pm 0,08 \mu\text{g}\cdot\text{or}\ddot{\text{a}}/\text{ml}$.

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea tenofovir alafenamidei cu o masă cu conținut lipidic ridicat (~800 kcal, 50% grăsimi) a determinat o scădere a C_{max} a tenofovir alafenamidei (15-37%) și o creștere a $\text{ASC}_{\text{final}\ddot{\text{a}}}$ (17-77%).

Distribuție

Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmatice umane a fost < 4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La concentrația plasmatică maximă, raportul dintre media concentrațiilor plasmatice și sanguine de medicament a fost ~1,0, iar raportul dintre media concentrațiilor din spermă și plasmă a fost ~4,0.

Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmatice umane este < 0,7% și nu depinde de concentrație pentru concentrații cuprinse între 0,01 și 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Legarea *ex vivo* a tenofovirului de proteinele plasmatice umane în probele recoltate în timpul studiilor clinice a fost de aproximativ 80%.

Metabolizare

Studiile *in vitro* indică faptul că emtricitabina nu este un inhibitor al enzimelor CYP umane. După administrarea de [^{14}C]-emtricitabină, întreaga doză de emtricitabină a fost regăsită în urină (~86%) și fecale (~14%). Un procent de 13% din doză a fost regăsită în urină sub forma a trei metaboliți prezumtivi. Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea grupării tiol, cu formarea de 3'-sulfoxid diastereomeri (~9% din doză), și conjugarea cu acidul glucuronic, cu formarea de 2'-O-glucuronid (~4% din doză). Nu au fost identificați alți metaboliți.

Metabolizarea constituie o cale majoră de eliminare pentru tenofovir alafenamidă la om, reprezentând > 80% dintr-o doză administrată pe cale orală. Studiile *in vitro* au demonstrat că tenofovir alafenamida este metabolizată în tenofovir (metabolitul major) prin intermediul catepsinei A la nivelul CMSP (inclusiv limfocite și alte celule țintă ale HIV) și al macrofagelor și prin intermediul carboxilesterazei-1 la nivelul hepatocitelor. *In vivo*, tenofovir alafenamida este hidrolizată în interiorul celulelor formând tenofovir (metabolitul major), care este fosforilat în metabolitul activ tenofovir difosfat. În studiile clinice la om, o doză orală de 10 mg de tenofovir alafenamidă (administrat cu emtricitabină și elvitegravir și cobicistat) a determinat concentrații de tenofovir difosfat > 4 ori mai crescute la nivelul CMSP și concentrații cu > 90% mai scăzute de tenofovir în plasmă comparativ cu o doză orală de 245 mg de tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) (administrat cu emtricitabină și elvitegravir și cobicistat).

In vitro, tenofovir alafenamida nu este metabolizată prin intermediul CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6. Tenofovir alafenamida este minim metabolizată prin intermediul CYP3A4. În urma administrării cu efavirenz, un medicament probă, inductor moderat al CYP3A, expunerea la tenofovir alafenamidă nu a fost afectată în mod semnificativ. În urma administrării de tenofovir alafenamidă, radioactivitatea plasmatică [^{14}C] a evidențiat un profil dependent de timp, în care tenofovir alafenamida a fost elementul cel mai abundent în primele câteva ore, iar acidul uric în perioada rămasă.

Eliminare

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

Excreția renală a tenofovir alafenamide reprezintă o cale minoră, < 1% din doză fiind eliminată în urină. Tenofovir alafenamida este eliminată în principal în urma metabolizării în tenofovir. Tenofovir alafenamida și tenofovirul au un timp median de înjumătățire plasmatică de 0,51 și respectiv 32,37 ore. Tenofovirul este eliminat pe cale renală, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstă, sex și origine etnică

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante, dependente de vârstă, sex sau origine etnică pentru emtricitabină sau tenofovir alafenamidă.

Copii și adolescenți

Expunerile la emtricitabină și tenofovir alafenamidă (administrare cu elvitegravir și cobicistat) atinse la 24 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, cărora li s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă administrate cu elvitegravir și cobicistat în Studiul GS-US-292-0106 au fost similare cu expunerile atinse la adulți netratați anterior (Tabelul 7).

Tabelul 7: Farmacocinetica emtricitabinei și tenofovir alafenamide la adolescenți și adulți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale

	Adolescenți			Adulți		
	FTC ^a	TAF ^b	TFV ^b	FTC ^a	TAF ^c	TFV ^c
ASC_{tau} (ng•ore/ml)	14 424,4 (23,9)	242,8 (57,8)	275,8 (18,4)	11 714,1 (16,6)	206,4 (71,8)	292,6 (27,4)
C_{max} (ng/ml)	2 265,0 (22,5)	121,7 (46,2)	14,6 (20,0)	2 056,3 (20,2)	162,2 (51,1)	15,2 (26,1)
C_{tau} (ng/ml)	102,4 (38,9) ^b	N/C	10,0 (19,6)	95,2 (46,7)	N/C	10,6 (28,5)

E/C/F/TAF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir alafenamidă

FTC = emtricitabină; TAF = fumarat de tenofovir alafenamidă; TFV = tenofovir

N/C = nu este cazul

Datele sunt prezentate ca medie (%CV)

^a n = 24 de adolescenți (GS-US-292-0106); n = 19 adulți (GS-US-292-0102)

^b n = 23 de adolescenți (GS-US-292-0106, analiza FC populațională)

^c n = 539 (TAF) sau 841 (TFV) de adulți (GS-US-292-0111 și GS-US-292-0104, analiza FC populațională)

Insuficiență renală

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica tenofovir alafenamide sau tenofovirului între subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a ClCr $\geq$ 15 ml/minut și < 30 ml/minut) într-un studiu de Fază 1 efectuat cu tenofovir alafenamidă. Într-un studiu de Fază 1 separat, efectuat cu emtricitabină în monoterapie, expunerea sistemică medie la emtricitabină a fost mai crescută la pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a ClCr < 30 ml/minut) (33,7 μ g•oră/ml) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (11,8 μ g•oră/ml). Siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamide nu a fost stabilită la pacienții cu insuficiență renală severă (valoarea estimată a ClCr $\geq$ 15 ml/minut și < 30 ml/minut).

Expunerile la emtricitabină și tenofovir la 12 pacienți cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr < 15 ml/minut) care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, care au primit emtricitabină și tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (E/C/F/TAF) în studiul GS-US-292-1825, au fost semnificativ mai crescute comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu au fost observate diferențe semnificative din punct de vedere clinic privind farmacocinetica tenofovir alafenamide la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă, comparativ cu cei cu funcție renală normală. Nu au fost identificate probleme noi de siguranță la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă cărora li s-au administrat emtricitabină și tenofovir alafenamidă în asociere cu elvitegravir și cobicistat sub formă de comprimat cu combinație cu doze fixe (vezi pct. 4.8).

Nu există date privind farmacocinetica emtricitabinei sau a tenofovir alafenamidei la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (valoarea estimată a ClCr < 15 ml/minut) care nu efectuează în mod cronic ședințe de hemodializă. Siguranța emtricitabinei și tenofovir alafenamidei nu a fost stabilită la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică; deoarece emtricitabina nu este metabolizată în mod semnificativ de către enzimele hepatice, se anticipează că impactul insuficienței hepatice va fi limitat.

Nu s-au observat modificări relevante din punct de vedere clinic ale farmacocineticii tenofovir alafenamidei sau metabolitului său tenofovir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile plasmatiche totale ale tenofovir alafenamidei și tenofovirului sunt mai scăzute decât cele observate la subiecții cu funcție hepatică normală. După corectare pentru proteinele de legare, concentrațiile plasmatiche ale tenofovir alafenamidei nelegate (libere) sunt similare atât în cazul insuficienței hepatice severe, cât și al funcției hepatice normale.

Pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Farmacocinetica emtricitabinei și a tenofovir alafenamidei nu au fost complet evaluate la pacienți cu infecție concomitentă cu VHB și/sau VHC.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Studiile non-clinice efectuate cu tenofovir alafenamidă la șobolan și câine au evidențiat faptul că oasele și rinichii sunt organele țintă ale toxicității. S-a observat toxicitate la nivel osos sub formă de scădere a DMO la șobolan și câine la expuneri de tenofovir de cel puțin patru ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă. La câini, la nivel ocular, a fost prezent un infiltrat histiocitar minim la expuneri la tenofovir alafenamidă și tenofovir de aproximativ 4 ori și respectiv 17 ori mai mari decât cele preconizate după administrarea de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă.

Tenofovir alafenamida nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate.

Din cauza expunerii mai reduse la tenofovir la șobolan și șoarece după administrarea de tenofovir alafenamidă comparativ cu fumaratul de tenofovir disoproxil, s-au efectuat studii de carcinogenitate și un studiu peri-postnatal la șobolan numai cu fumarat de tenofovir disoproxil. Nu s-a evidențiat niciun risc special pentru om în studiile convenționale privind carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, efectuate la șobolan și iepure, nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, fumaratul de tenofovir disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, într-un studiu de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

200 mg/10 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film

Alcool poli(vinilic) parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc

Oxid negru de fer (E172)

200 mg/25 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film

Alcool poli(vinilic) parțial hidrolizat

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc

Indigo carmin, lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere

21 de luni

Flacon PEÎD

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blistere

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

Flacon PEÎD

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

200 mg/10 mg comprimate filmate

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu un element de închidere din polipropilenă (PP), alb opac, securizat pentru copii, precum și un desicant, care conține 30 și 90 de comprimate filmate.

200 mg/25 mg comprimate filmate

Blister (OPA/Al/PE/desicant/PEÎD-Al/PE) conținând 30 și 90 de comprimate filmate.

Blister perforat cu doze unitare (OPA/Al/PE/desicant/PEÎD-Al/PE) conținând 30 × 1 și 90 × 1 comprimate filmate.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu un element de închidere din polipropilenă (PP), alb opac, securizat pentru copii, precum și un desicant, care conține 30 și 90 de comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

200 mg/10 mg comprimate filmate

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

200 mg/25 mg comprimate filmate

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006
EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1., 2900 Komárom,
Ungaria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS 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. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/10 mg comprimate filmate
emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu 10 mg de tenofovir alafenamidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200 mg/10 mg

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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/10 mg comprimate **filmate**
emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu 10 mg de tenofovir alafenamidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate **filmate**

90 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1952/001
EU/1/25/1952/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA CU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/25 mg comprimate filmate
emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu 25 mg de tenofovir alafenamidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

30 × 1 comprimate filmate

90 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1952/003
EU/1/25/1952/004
EU/1/25/1952/005
EU/1/25/1952/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200 mg/25 mg

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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/25 mg comprimate **filmate**
emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vartis Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Blister perforat cu doze unitare: **administrare orală**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/25 mg comprimate filmate
emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu 25 mg de tenofovir alafenamidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200 mg/25 mg

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

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viartis 200 mg/25 mg comprimate **filmate**
emtricitabină/tenofovir alafenamidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu 25 mg de tenofovir alafenamidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate **filmate**

90 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1952/007
EU/1/25/1952/008

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200 mg/10 mg comprimate filmate

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200 mg/25 mg comprimate filmate

emtricitabină/tenofovir alafenamidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
3. Cum să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și pentru ce se utilizează

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris conține două substanțe active:

- **emtricitabină**, un medicament antiretroviral de un tip numit inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază (INRT)
- **tenofovir alafenamidă**, un medicament antiretroviral de un tip numit inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază (INtRT)

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris blochează acțiunea enzimei reverstranscriptază, care este esențială pentru multiplicarea virusului. Prin urmare, Descovy reduce cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră.

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris în asociere cu alte medicamente este pentru **tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane-1 (HIV-1)** la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 35 kg.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

Nu luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

- Dacă sunteți alergic la **emtricitabină**, **tenofovir alafenamidă** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 din acest prospect).

Atenționări și precauții

Trebuie să rămâneți în îngrijirea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris.

Acest medicament nu vindecă infecția cu HIV. În timpul tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris pot să apară în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV.

Înainte să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- **Dacă aveți probleme cu ficatul sau dacă ați suferit de o boală de ficat, inclusiv hepatită.** Pacienții cu boli de ficat, inclusiv hepatită cronică B sau C, aflați în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicații hepatice severe și potențial letale. Dacă aveți o infecție cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu atenție cel mai bun regim de tratament.

Dacă aveți infecție cu virusul hepatitei B, problemele cu ficatul se pot agrava după ce încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris. Nu încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris fără a discuta cu medicul dumneavoastră: vezi pct. 3, *Nu încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris*.

- Este posibil ca medicul dumneavoastră să decidă să nu vă prescrie Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris dacă virusul prezent în organismul dumneavoastră are o anumită mutație asociată cu rezistența, deoarece Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris ar putea să nu reducă la fel de eficient cantitatea de HIV din organismul dumneavoastră.
- **Dacă ați avut boală renală sau dacă analizele au arătat că aveți probleme cu rinichii.** Medicul dumneavoastră ar putea solicita efectuarea unor analize de sânge pentru a monitoriza modul cum funcționează rinichii dumneavoastră la începerea și în timpul tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris.

În timp ce luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

După ce începeți să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, fiți atent la:

- **semne de inflamație sau infecție**
- **durere și înțepenire a articulațiilor sau probleme la nivelul oaselor**

→ **Dacă observați oricare dintre aceste simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Pentru mai multe informații, vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*.

Există posibilitatea să aveți probleme cu rinichii dacă luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris timp îndelungat (vezi *Atenționări și precauții*).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta de 11 ani sau mai mică sau cu greutatea sub 35 kg. Utilizarea Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris la copii cu vârsta de 11 ani sau mai mică nu a fost încă studiată.

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris poate interacționa cu alte medicamente. Ca urmare, concentrațiile din sânge ale Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris sau ale altor medicamente se pot modifica. Acest lucru poate împiedica medicamentele administrate să acționeze corespunzător sau vă poate agrava reacțiile adverse. În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei sau monitorizarea concentrațiilor de medicamente din sânge.

Medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu virusul hepatitic B:

Nu trebuie să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris cu medicamente care conțin:

- **tenofovir alafenamidă**
- **tenofovir disoproxil**
- **lamivudină**
- **adefovir dipivoxil**

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați vreunul dintre aceste medicamente.

Alte tipuri de medicamente:

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **antibiotice**, utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv tuberculoza, care conțin:
 - rifabutină, rifampicină și rifapentină
- **medicamente antivirale utilizate pentru tratarea HIV:**
 - emtricitabină și tipranavir
- **anticonvulsivante** utilizate pentru tratarea epilepsiei, cum sunt:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitalul și fenitoina
- **remedii din plante** utilizate pentru tratarea depresiei și anxietății, conținând:
 - sunătoare (*Hypericum perforatum*)

→ **Spuneți medicului dacă luați aceste medicamente sau orice alte medicamente.** Nu întrerupeți tratamentul fără să luați legătura cu medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- Anunțați imediat medicul dacă rămâneți gravidă, și interesați-vă ce beneficii și riscuri ar putea avea tratamentul dumneavoastră antiretroviral pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Dacă ați luat Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge și alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecției împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacții adverse.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, deoarece una dintre substanțele active din acest medicament trece 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 și folosirea utilajelor

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli atunci când luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este:

Adulți: un comprimat în fiecare zi, cu sau fără alimente

Adolescenți de 12 ani și peste, cu greutatea de cel puțin 35 kg: un comprimat în fiecare zi, cu sau fără alimente

Nu se recomandă mestecarea, zdrobirea sau divizarea comprimatului, din cauza gustului amar.

Dacă aveți dificultăți să înghițiți comprimatul întreg, îl puteți diviza în două. Luați ambele jumătăți ale comprimatului una după alta, pentru a vă administra toată doza. Nu puneți deoparte comprimatul divizat.

Luați întotdeauna doza recomandată de medicul dumneavoastră pentru a fi sigur de eficacitatea totală a medicamentului și pentru a reduce riscul de apariție a rezistenței la tratament. Nu modificați doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.

Dacă efectuați ședințe de dializă, luați doza zilnică de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris după finalizarea dializei.

Dacă luați mai mult Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, puteți prezenta un risc mai crescut de apariție a reacțiilor adverse asociate acestui medicament (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*).

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau celei mai apropiate unități de primiri urgențe a unui spital pentru recomandări. Păstrați la îndemână flaconul cu comprimate pentru a putea arăta ce medicament ați luat.

Dacă uitați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

Este important să nu omiteți nicio doză de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris.

Dacă totuși omiteți o doză:

- **dacă observați acest lucru în decurs de mai puțin de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, trebuie să luați comprimatul cât mai curând posibil. Apoi luați următoarea doză ca de obicei.
- **dacă observați acest lucru după mai mult de 18 ore** de la momentul la care trebuia să luați în mod obișnuit Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită.

Dacă prezentați vărsături la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, luați un alt comprimat.

Nu încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

Nu încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris poate afecta grav modul în care va acționa un tratament viitor. Dacă încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris din orice motiv, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a reîncepe să luați comprimatele Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris.

Dacă rezerva dumneavoastră de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatriis începe să se diminueze, reprovizionați-vă de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist. Acest lucru este foarte important, deoarece cantitatea de virus poate începe să crească dacă administrarea medicamentului este întreruptă, chiar și pentru câteva zile. În acest caz, boala poate deveni mai dificil de tratat.

Dacă aveți infecție cu HIV și cu virusul hepatitic B, este foarte important să nu încetați să luați Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatriis fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. La unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, oprirea tratamentului poate duce la agravarea hepatitei, ceea ce vă poate pune viața în pericol.

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră**, în cazul în care observați simptome noi sau neobișnuite după încetarea tratamentului, în particular simptome pe care le considerați în mod obișnuit a fi asociate hepatitei B.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave posibile: spuneți imediat unui medic

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție cu HIV în stadiu avansat (SIDA) și care au avut infecții cu germeni oportuniști în trecut (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit), pot apărea semne și simptome de inflamație ca urmare a infecțiilor anterioare, curând după începerea tratamentului antiretroviral. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri a răspunsului imunitar al organismului, care permite acestuia să lupte împotriva infecțiilor care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente.
- Pot apărea, de asemenea, **boli autoimune** (sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru infecția cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la mai multe luni de la începerea tratamentului. Monitorizați orice simptome de infecție sau alte simptome cum sunt:
 - slăbiciune musculară
 - slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează spre trunchi
 - palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ **Dacă observați reacțiile adverse descrise mai sus, spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de rău (greață)

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- vise anormale
- dureri de cap
- amețeli
- diaree
- vărsături
- dureri de stomac
- gaze (flatulență)

- erupție pe piele
- oboseală (*fatigabilitate*)

Reacții adverse mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- număr scăzut al celulelor roșii din sânge (*anemie*)
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă (*dispepsie*)
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (*angioedem*)
- mâncărime (*prurit*)
- erupție cutanată însoțită de mâncărime (*urticarie*)
- durere la nivelul articulațiilor (*artralgie*)

→ Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră.

Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului pentru HIV

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- **Probleme la nivelul oaselor.** La unii pacienți care utilizează medicamente antiretrovirale combinate, cum este Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris, poate apărea o afecțiune a oaselor numită *osteonecroză* (distrugerea țesutului osos determinată de întreruperea aportului de sânge către os). Administrarea acestui tip de medicament pentru o perioadă lungă de timp, administrarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, un sistem imunitar foarte slăbit și greutatea corporală crescută pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei boli. Semnele de osteonecroză sunt:
 - înțepenirea articulațiilor
 - senzație de disconfort și durere la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
 - dificultăți la mișcare

→ Dacă observați vreunul dintre aceste simptome, spuneți medicului dumneavoastră.

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Blistere: A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

Flacoane: Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris

Substanțele active sunt emtricitabină și tenofovir alafenamidă. Fiecare comprimat filmat de Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris conține emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 10 mg sau emtricitabină 200 mg și monofumarat de tenofovir alafenamidă echivalent cu tenofovir alafenamidă 25 mg.

Celelalte componente sunt

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu.

Film:

Alcool poli(vinilic) parțial hidrolizat, dioxid de titan (E171), oxid negru de fer (E172) (doar la comprimatele filmate de 200 mg/10 mg), macrogol, talc, lac de aluminiu indigo carmin (E132) (doar la comprimatele filmate de 200 mg/25 mg).

Cum arată Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris și conținutul ambalajului

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200 mg/10 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate cu formă rectangulară, de culoare gri, cu margini teșite, biconvexe, cu dimensiuni (de aproximativ 15 mm × 7 mm), marcate cu „ET 1” pe una dintre fețe și cu V pe cealaltă față.

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris 200 mg/25 mg comprimate filmate (comprimate) sunt comprimate filmate, de culoare albastră, cu formă rectangulară, cu margini teșite, biconvexe, cu dimensiuni (de aproximativ 15 mm × 7 mm), marcate cu „ET 2” pe una dintre fețe și cu V pe cealaltă față.

Emtricitabină/Tenofovir alafenamidă Viatris este furnizat în flacoane cu 30 și 90 de comprimate filmate (cu un desicant din gel de siliciu care trebuie păstrat în flacon pentru protecția comprimatelor). Desicantul din gel de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutii conținând 1 flacon cu 30 și 90 de comprimate filmate.

Comprimatele filmate de 200 mg/25 mg sunt disponibile, de asemenea, în cutii conținând blistere a 30 și 90 comprimate filmate și blistere perforate cu doze unitare de 30 × 1 și 90 × 1 comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

Fabricantul:

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca. 1, H-2900 Komárom,
Ungaria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0) 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: + 31 (0) 20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. Z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: + 385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: + 40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 (0) 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: + 357 22863100

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

Latvija
Viatis SIA
Tel: + 371 676 055 80

Acest prospect a fost revizuit în <{luna AAAA}>.

Alte surse de informații

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