

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină (emtricitabinum) 200 mg și tenofovir disoproxil (tenofovirum disoproxilum) 245 mg (echivalent cu succinat de tenofovir disoproxil 300,7 mg sau tenofovir 136 mg).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albastră, cu dimensiuni de 20 mm x 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul infecției cu HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka este indicat ca tratament antiretroviral combinat în tratarea adulților infectați cu HIV-1 (vezi pct. 5.1).

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

Profilaxie ante-expunere (PrEP)

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka trebuie început sub supravegherea unui medic cu experiență în tratarea infecției cu HIV.

Doze

Tratamentul infecției cu HIV la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de minimum 35 kg: un comprimat, o dată pe zi.

Prevenția infecției cu HIV la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de minimum 35 kg: un comprimat, o dată pe zi.

Sunt disponibile medicamente separate cu emtricitabină și tenofovir disoproxil pentru tratamentul infecției cu HIV-1 în cazul în care este necesară întreruperea sau modificarea dozei unuia dintre componentele Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Vă rugăm să consultați Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Emtricitabina și tenofovirul sunt eliminate prin excreție renală, iar expunerea la emtricitabină și tenofovir crește la persoanele cu disfuncție renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Adulți cu insuficiență renală

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka trebuie utilizat la persoanele cu o valoare a clearance-ului creatininei (Cl_{Cr}) < 80 ml/minut numai dacă se consideră că beneficiile potențiale depășesc eventualele riscuri. Vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări de administrare a dozelor la adulții cu insuficiență renală

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

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Nerecomandat pentru utilizare la persoanele cu vârsta sub 18 ani cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4. și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației emtricitabină/tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală. Este de preferat ca Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka să fie administrată împreună cu alimente.

Comprimatul filmat poate fi dizolvat în aproximativ 100 ml de apă, suc de portocale sau suc de struguri și luate imediat.

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu HIV-1 purtători de mutații

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

Strategia globală de prevenție a infecției cu HIV-1

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

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

Riscul de rezistență cu infecție HIV-1 nedetectată

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

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

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

Importanța aderenței

Eficacitatea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka privind reducerea riscului de contactare a HIV-1 este ferm corelată cu aderența, așa cum s-a demonstrat prin valorile nivelurilor de medicament măsurabile în sânge (vezi pct. 5.1). Persoanele neinfectate cu HIV-1 trebuie consiliate la intervale frecvente pentru a respecta strict schema de dozare zilnică recomandată pentru Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Pacienți cu infecție cu virusul hepatitic B sau C

Pacienții infectați cu HIV cu hepatită B sau C cronică care urmează un tratament antiretroviral prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse severe la nivel hepatic, potențial letale. Medicii trebuie să consulte ghidurile curente de tratament ale infecției cu HIV pentru conduita terapeutică a infecției cu HIV la pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B (VHB) sau virusul hepatitic C (VHC).

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

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

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

Întreruperea tratamentului cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka la pacienții infectați cu VHB poate fi asociată cu exacerbări acute severe ale hepatitei. Pacienții infectați cu VHB care întrerup tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după întreruperea tratamentului. Dacă este necesar, se poate relua tratamentul hepatitei B. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică în stadiu avansat sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate duce la decompensare hepatică.

Afecțiuni hepatice

Siguranța și eficacitatea combinației emtricitabină/tenofovir disoproxil nu au fost stabilite la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente semnificative. Farmacocinetica tenofovirului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică și nu este necesară ajustarea dozei. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică. Având în vedere rata minimă de metabolizare hepatică și eliminarea pe cale renală a emtricitabinei, este puțin probabil să fie necesară ajustarea dozei de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienții infectați cu HIV-1 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.

Efecte renale și osoase la adulți

Efecte renale

Emtricitabina și tenofovirul sunt în principal eliminate prin rinichi, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă. În cursul utilizării tenofovir disoproxil a fost observată apariția insuficienței renale, disfuncției renale, creșterea concentrațiilor de creatinină, a hipofosfatemiei și a tubulopatiei proximale

(inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției renale

Înainte de începerea tratamentului cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pentru infecția cu HIV-1 sau profilaxia pre-expunere se recomandă calcularea clearance-ului creatininei în cazul tuturor subiecților.

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

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

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

Gestionarea funcției renale la pacienții infectați cu HIV-1

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

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

Gestionarea funcției renale în profilaxia ante-expunere

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

Efecte la nivelul osului

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

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

Tratamentul infecției cu HIV-1

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pentru profilaxia ante-expunere

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

Efecte renale și osoase la copii și adolescenți

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

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

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

Efecte renale:

În studiul clinic GS-US-104-0352, la copiii infectați cu HIV-1, cu vârste de 2 până la < 12 ani au fost raportate reacții adverse renale care se pot încadra în tabloul unei tubulopatii renale proximale (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Monitorizare renală

Funcția renală (clearance-ul creatininei și fosfatul seric) trebuie evaluată înainte de inițierea administrării emtricitabină/tenofovir pentru tratamentul HIV-1 sau pentru profilaxia ante-expunere, și aceasta trebuie monitorizată în timpul utilizării, ca în cazul adulților (a se vedea mai sus).

Monitorizarea funcției renale

În cazul în care la un copil sau adolescent aflat sub tratament cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka este confirmată o valoare a fosfatului seric $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), este necesară reevaluarea funcției renale în interval de o săptămână, incluzând dozări ale glucozei serice, potasiului seric și glucozei urinare (vezi pct. 4.8 tubulopatie proximală). În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii renale, este necesar un consult nefrologic pentru a lua în considerare întreruperea emtricitabină/tenofovir. Întreruperea utilizării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka trebuie luată în considerare și în situația unui declin progresiv al funcției renale în absența unei alte cauze identificabile.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente și riscul de toxicitate renală

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

Insuficiența renală

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie inițiat la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și trebuie întrerupt la copiii și adolescenții care dezvoltă insuficiență renală în timpul tratamentului cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Efecte osoase

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

În cazul în care se suspectează sau se detectează anomalii osoase în timpul utilizării emtricitabină/tenofovir la orice copil sau adolescent, este necesar un consult endocrinologic și/sau nefrologic.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale, a concentrațiilor 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 greutateii corporale nu există dovezi certe cu privire la administrarea unui tratament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu ghidurile terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncția mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot influența funcția mitocondrială în grade variabile, influența fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de 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 (hiperlactemie, 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 constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări 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. Exemple relevante sunt 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. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Infecții oportuniste

Pacienții infectați cu HIV-1 care primesc Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sau orice 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.

Osteonecroză

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

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

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

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin emtricitabină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau alți analogi de citidină cum este lamivudina (vezi pct. 4.5). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

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

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

Siguranța tenofovir disoproxilului în condițiile administrării concomitente cu ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și a unui potențator farmacocinetic nu a

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

Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină

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

Tratament triplu cu nucleozide

La pacienții infectați cu HIV-1 au fost raportate rate crescute de eșec virusologic și de apariție a rezistenței la tratament într-un stadiu incipient când tenofovir disoproxil a fost administrat în asociere cu lamivudină și abacavir sau în asociere cu lamivudină și didanozină, o dată pe zi. Între lamivudină și emtricitabină există o strânsă similaritate structurală, precum și similarități de farmacocinetică și farmacodinamie. De aceea, aceleași probleme pot apărea dacă Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka este administrat împreună cu un al treilea analog nucleozidic.

Vârstnici

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu a fost studiat la persoanele cu vârsta peste 65 ani. Persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani au o probabilitate crescută ca funcția renală să fie diminuată, prin urmare, se impune precauție în cazul administrării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka la persoanele vârstnice.

Lactoză

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține sodiu sub 1 mmol de (23 mg) pe comprimat, adică poate fi considerat "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate doar la adulți.

Deoarece Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține emtricitabină și tenofovir disoproxil, orice interacțiune descrisă pentru fiecare dintre aceste medicamente în mod separat poate să apară în cazul utilizării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

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

Studiile clinice privind interacțiunile farmacocinetice și cele *in vitro* au demonstrat că posibilitatea unor interacțiuni mediate de citocromul P450 între emtricitabină sau tenofovir disoproxil și alte medicamente este scăzută.

Utilizare concomitentă nerecomandată

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin emtricitabină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă sau alți analogi de citidină cum este lamivudina (vezi pct. 4.4). Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie administrat

concomitent cu adefovir dipivoxil.

Didanozină

Administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și Tabelul 2).

Medicamente eliminate pe cale renală

Deoarece emtricitabina și tenofovirul sunt eliminate în principal pe cale renală, administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka și alte medicamente care scad funcția renală sau sunt în competiție pentru secreția tubulară activă (de exemplu, cidofovir) poate determina creșterea concentrațiilor serice de emtricitabină, tenofovir și/sau medicamente administrate concomitent.

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

Alte interacțiuni

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

Tabel 2: Interacțiuni între combinația emtricitabină/tenofovir disoproxil sau componenta(ele) sa(le) individuală(e) și alte medicamente

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
Inhibitori de protează		
Atazanavir/Ritonavir/ tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% (↓ 42 la ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 la ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 la ↑ 10) Tenofovir: ASC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./245 mg q.d.)	Darunavir: ASC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Tenofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 la ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 la ↑ 66)	tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
INRT		
Didanozină/Tenofovir disoproxil	Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină a determinat o creștere cu 40-60% a expunerii sistemice la didanozină.	Administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Expunerea sistemică crescută la didanozină poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rareori, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil din cauza unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV-1.
Didanozină/Emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Lamivudină/ Tenofovir disoproxil	Lamivudină: ASC: ↓ 3% (↓ 8% până la ↑ 15) C _{max} : ↓ 24% (↓ 44 până la ↓ 12) C _{min} : NC Tenofovir: ASC: ↓ 4% (↓ 15 până la ↑ 8) C _{max} : ↑ 102% (↓ 96 până la ↑ 108) C _{min} : NC	Lamivudină și Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.4).
Efavirenz/Tenofovir disoproxil	Efavirenz: ASC: ↓ 4% (↓ 7 până la ↓ 1) C _{max} : ↓ 4% (↓ 9 până la ↑ 2) C _{min} : NC Tenofovir: ASC: ↓ 1% (↓ 8 până la ↑ 6) C _{max} : ↑ 7% (↓ 6 până la ↑ 22) C _{min} : NC	Nu este necesară ajustarea dozei de efavirenz.
ANTIINFECȚIOASE		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic B (VHB)		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxil	Adefovir dipivoxil: ASC: ↓ 11% (↓ 14 până la ↓ 7) C _{max} : ↓ 7% (↓ 13 până la ↓ 0) C _{min} : NC Tenofovir: ASC: ↓ 2% (↓ 5 până la ↑ 0) C _{max} : ↓ 1% (↓ 7 până la ↑ 6) C _{min} : NC	Adefovir dipivoxil și Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie administrate concomitent (vezi pct 4.4).
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C (VHC)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) ¹	Ledipasvir: ASC: ↑ 96% (↑ 74 până la ↑ 121) C _{max} : ↑ 68% (↑ 54 până la ↑ 84) C _{min} : ↑ 118% (↑ 91 până la ↑ 150) Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% (↑ 34 până la ↑ 49) Atazanavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% (↑ 45 până la ↑ 84) Ritonavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% (↑ 27 până la ↑ 64) Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 47% (↑ 37 până la ↑ 58) C _{min} : ↑ 47% (↑ 38 până la ↑ 57)	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și atazanavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită. Combinăția trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) ¹	Ledipasvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% (↓ 35 până la ↓ 18) C _{max} : ↓ 37% (↓ 48 până la ↓ 25) GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir rezultate din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 până la ↑ 63) Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 50% (↑ 42 până la ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 până la ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 până la ↑ 70)	potențator farmacocinetic (de exemplu, cobicistat) nu a fost stabilită. Combinăția trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	Ledipasvir: ASC: ↓ 34% (↓ 41 până la ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 până la ↓ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 până la ↑ 24) Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 98% (↑ 77 până la ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 până la ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 până la ↑ 197)	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)	Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 31 până la ↑ 50) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91% (↑ 74 până la ↑ 110)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg o dată pe zi) + Dolutegravir (50 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 65% (↑ 59 până la ↑ 71) C _{max} : ↑ 61% (↑ 51 până la ↑ 72) C _{min} : ↑ 115% (↑ 105 până la ↑ 126)	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/tenofovir disoproxil	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² :	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil,

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
(200 mg/245 mg o dată pe zi)	ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 până la ↑ 49) Velpatasvir: ASC: ↑ 142% (↑ 123 până la ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 până la ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 până la ↑ 350) Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 până la ↑ 61) Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 până la ↑ 44) Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 până la ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 până la ↑ 48)	sofosbuvir/velpatasvir și atazanavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită. Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↓ 28% (↓ 34 până la ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 până la ↓ 29) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 până la ↓ 11) C_{min}: ↔ Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită. Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 39% (↑ 33 până la ↑ 44) C _{max} : ↑ 55% (↑ 45 până la ↑ 66) C _{min} : ↑ 52% (↑ 45 până la ↑ 59)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/200 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245g o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↓ 29% (↓ 36 până la ↓ 22) C _{max} : ↓ 41% (↓ 51 până la ↓ 29) GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 30% (↓ 41 până la ↓ 17) C _{min} : ↑ 63% (↑ 43 până la ↑ 85) Lopinavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 42% (↑ 27 până la ↑ 57) C _{min} : ↔	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și lopinavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită. Combinăția trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Raltegravir (400 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : ASC: ↔	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 până la ↑ 48) Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 până la ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 până la ↑ 79)	atenție (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 până la ↑ 67) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↓ 53% (↓ 61 până la ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 până la ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 până la ↓ 48) Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 81% (↑ 68 până la ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 până la ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 până la ↑ 143)	Se preconizează că administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și efavirenz va scădea concentrațiile plasmatice ale velpatasvir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și scheme care conțin efavirenz.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 până la ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 până la ↑ 92)	Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg o dată pe zi) ³ + Darunavir (800 mg o dată pe zi + Ritonavir (100 mg o dată pe zi + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: F/O GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: F/O Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: ASC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: ASC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită. Combinarea trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).
Sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 până la ↑ 10) GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 până la ↑ 16) Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 până la ↑ 45) C _{min} : ↔	
Ribavirină/Tenofovir disoproxil	Ribavirină: ASC: ↑ 26% (↑ 20 până la ↑ 32) C _{max} : ↓ 5% (↓ 11 până la ↑ 1) C _{min} : NC	Nu este necesară ajustarea dozei de ribavirină.
Medicamente antivirale împotriva virusului herpetic		
Famciclovir/Emtricitabină	Famciclovir: ASC: ↓ 9% (↓ 16 până la ↓ 1) C _{max} : ↓ 7% (↓ 22 până la ↑ 11) C _{min} : NC Emtricitabină: ASC: ↓ 7% (↓ 13 până la ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 20 până la ↑ 1) C _{min} : NC	Nu este necesară ajustarea dozei de famciclovir.
Antimicobacteriene		
Rifampicină/Tenofovir disoproxil	Tenofovir: ASC: ↓ 12% (↓ 16 până la ↓ 8) C _{max} : ↓ 16% (↓ 22 până la ↓ 10) C _{min} : ↓ 15% (↓ 12 până la ↓ 9)	Nu este necesară ajustarea dozei.
CONTRACEPTIVE ORALE		
Norgestimat/Etinil estradiol/ Tenofovir disoproxil	Norgestimat: ASC: ↓ 4% (↓ 32 până la ↑ 34) C _{max} : ↓ 5% (↓ 27 până la ↑ 24) C _{min} : NC Etinil estradiol: ASC: ↓ 4% (↓ 9 până la ↑ 0) C _{max} : ↓ 6% (↓ 13 până la ↑ 0) C _{min} : ↓ 2% (↓ 9 până la ↑ 6)	Nu este necesară ajustarea dozei de norgestimat/etinil estradiol.
IMUNOSUPRESOARE		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxil/Emtricitabină	Tacrolimus: ASC: ↑ 4% (↓ 3 până la ↑ 11) C _{max} : ↑ 3% (↓ 3 până la ↑ 9) C _{min} : NC Emtricitabină: ASC: ↓ 5% (↓ 9 până la ↓ 1) C _{max} : ↓ 11% (↓ 17 până la ↓ 5) C _{min} : NC Tenofovir: ASC: ↑ 6% (↓ 1 până la ↑ 13) C _{max} : ↑ 13% (↑ 1 până la ↑ 27) C _{min} : NC	Nu este necesară ajustarea dozei de tacrolimus.
ANALGEZICE NARCOTICE		
Metadonă/Tenofovir disoproxil	Metadonă: ASC: ↑ 5% (↓ 2 până la ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 până la ↑ 14)	Nu este necesară ajustarea dozei de metadonă.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C _{max} , C _{min} cu intervale de încredere de 90%, dacă acestea sunt disponibile (mecanism)	Recomandări privind administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	C _{min} : NC	

NC = necalculat

F/O = fără obiect

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

² Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

S-a demonstrat că emtricitabina și tenofovirul se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele emtricitabinei și tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor. Ca urmare, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 sunt disponibile date la om cu privire la efectul combinației emtricitabină/tenofovir disoproxil. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale emtricitabinei sau tenofovir disoproxilului asupra fertilității.

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, persoanele trebuie informate că s-a observat apariția amețelilor în timpul tratamentului atât cu emtricitabină, cât și cu tenofovir disoproxil.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Infecția cu HIV-1

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, considerate posibil sau probabil asociate tratamentului cu emtricitabină și/sau tenofovir disoproxil au fost greața (12%) și diareea (7%) într-un studiu clinic deschis, randomizat la adulți (GS-01-934, vezi pct. 5.1). Profilul de siguranță al emtricitabinei și tenofovir disoproxil în acest studiu a fost în concordanță cu experiența anterioară cu aceste medicamente în cazul administrării fiecăruia în parte concomitent cu alte medicamente antiretrovirale.

Profilaxia ante-expunere

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

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse considerate cel puțin posibil a fi asociate tratamentului cu componentele emtricitabină/tenofovir disoproxil, pe baza experienței studiilor clinice și ulterior punerii pe piață a medicamentului la pacienții infectați cu HIV-1, sunt prezentate în Tabelul 3 de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tabelul 3: Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel, asociate componentelor individuale ale emtricitabină/tenofovir disoproxil, pe baza experienței din studiile clinice și ulterioare punerii pe piață a medicamentului

Frecvență	Emtricitabină	Succinat de tenofovir disoproxil
<i>Tulburări hematologice și limfatice:</i>		
Frecvente:	neutropenie	
Mai puțin frecvente:	anemie ²	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>		
Frecvente:	reacții alergice	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>		
Foarte frecvente:		hipofosfatemie ¹
Frecvente:	hiperglicemie, hipertrigliceridemie	
Mai puțin frecvente:		hipokaliemie ¹
Rare:		acidoză lactică
<i>Tulburări psihice:</i>		
Frecvente:	insomnie, vise anormale	
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>		
Foarte frecvente:	cefalee	amețeli
Frecvente:	amețeli	cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>		
Foarte frecvente:	diaree, greață	diaree, vărsături, greață
Frecvente:	valori crescute ale amilazei inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie	dureri abdominale, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente:		pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>		
Frecvente:	valori crescute ale aspartat aminotransferazei serice (AST) și/sau valori crescute ale alanin aminotransferazei serice (ALT), hiperbilirubinemie	valori crescute ale transaminazelor serice
Rare:		steatoză hepatică, hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>		
Foarte frecvente:		erupție cutanată tranzitorie
Frecvente:	erupții veziculo-buloase, erupții pustuloase, erupții maculo-papulare, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare) ²	
Mai puțin frecvente:	angioedem ³	
Rare:		angioedem

Frecvență	Emtricitabină	Succinat de tenofovir disoproxil
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>		
Foarte frecvente:	valori crescute ale creatinkinazei	
Frecvente:		densitatea minerală osoasă scăzută
Mai puțin frecvente:		rabdomioliză ¹ , slăbiciune musculară ¹
Rare:		osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă și contribuind ocazional la apariția fracturilor) ^{1,3} , miopatie ¹
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>		
Mai puțin frecvente:		valori crescute ale creatininei, proteinurie, tubulopatie renală proximală inclusiv sindromul Fanconi
Rare:		insuficiență renală (acută și cronică), necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) ³ , diabet insipid nefrogen
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>		
Foarte frecvente:		astenie
Frecvente:	dureri, astenie	

¹ Această reacție adversă poate să apară ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relație cauzală cu tenofovir disoproxil în absența acestei afecțiuni.

² La copii și adolescenți tratați cu emtricitabină a fost raportată frecvent anemia, iar modificările pigmentare tegumentare (hiperpigmentare) au apărut foarte frecvent.

³ Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață a medicamentului, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate, la adulți sau în studiile clinice la copii și adolescenți infectați cu HIV, pentru emtricitabină sau în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil, pentru tenofovir disoproxil. Categoria de frecvență „mai puțin frecvente” a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat emtricitabină în studii clinice randomizate, controlate (n = 1563) sau tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate și în programul de acces prelungit (n = 7319).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Insuficiență renală

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

Acidoză lactică

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică la administrarea de tenofovir disoproxil în monoterapie sau în combinație cu alte antiretrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, precum cei cu boală hepatică decompensată sau cei cărora le sunt administrate concomitent medicamente cunoscute că induc acidoza lactică, prezintă un risc crescut să facă o formă severă de acidoză lactică în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv cu evoluție letală.

Parametri metabolici

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

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. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

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

Copii și adolescenți

Evaluarea reacțiilor adverse asociate emtricitabinei este bazată pe experiența din trei studii clinice pediatrice (n = 169) în care copii și adolescenți cu vârste între 4 luni și 18 ani, infectați cu HIV, netratați anterior (n = 123) sau tratați anterior (n = 46), au fost tratați cu emtricitabină în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Pe lângă reacțiile adverse raportate la adulți, anemia (9,5%) și modificările de culoare ale pielii (31,8%) au apărut mai frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți decât la adulți (vezi pct. 4.8, *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel*).

Evaluarea reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil este bazată pe două studii randomizate (GS-US-104-0321 și GS-US-104-0352) ce au cuprins 184 copii și adolescenți infectați cu HIV-1 (vârste de 2 până la <18 ani) care au primit tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau cu placebo/comparator activ (n = 91) în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse semnalate la copiii și adolescenții tratați cu tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil la adulți (vezi pct. 4.8 *Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel* și 5.1).

La copii și adolescenți au fost semnalate reduceri ale DMO. La adolescenții infectați cu HIV-1 (cu vârste de 12 până la < 18 ani), scorurile Z ale DMO observate la subiecții care au primit tenofovir disoproxil au fost mai mici decât la subiecții care au primit placebo. La copiii infectați cu HIV-1 (cu vârste între 2 și 15 ani), scorurile Z ale DMO observate la subiecții care au trecut pe tenofovir disoproxil au fost mai mici decât la subiecții care au rămas pe regimul terapeutic anterior cu stavudină sau zidovudină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

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

Alte grupe speciale de pacienți

Persoane cu insuficiență renală

Deoarece tenofovir disoproxilul poate provoca toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la orice adult cu insuficiență renală, tratată cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți infectați concomitent cu HIV/VHB sau VHC

În studiul GS-01-934, profilul reacțiilor adverse al emtricitabinei și tenofovir disoproxilului la un număr limitat de pacienți infectați cu HIV care erau infectați concomitent cu VHB (n=13) sau VHC (n=26). A fost similar celui observat la pacienții infectați numai cu HIV. Totuși, după cum este de așteptat la acest grup de pacienți, creșterea valorilor AST și ALT s-a produs mai frecvent decât în populația generală infectată cu HIV.

Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului

La pacienții infectați cu VHB au fost observate manifestări clinice și de laborator ale hepatitei, după

întreruperea definitivă a tratamentului (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, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, persoana trebuie monitorizată pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere a funcțiilor vitale.

Până la 30% din doza de emtricitabină și aproximativ 10% din doza de tenofovir pot fi eliminate prin hemodializă. Nu se știe dacă emtricitabina sau tenofovirusul 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: J05AR03

Mecanism de acțiune

Emtricitabina este un analog nucleozidic al citidinei. Tenofovir disoproxil este convertit *in vivo* în tenofovir, un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid) al adenzin monofosfatului. Atât emtricitabina cât și tenofovirusul au activitate specifică asupra virusului imunodeficienței umane (HIV-1 și HIV-2) și virusului hepatitic B.

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

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

Activitate antivirală *in vitro*

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

Rezistența

In vitro

Rezistența a fost observată *in vitro* și la unii pacienți infectați cu HIV-1 din cauza dezvoltării mutației M184V/I la emtricitabină sau a mutației K65R la tenofovir. Virusurile rezistente la emtricitabină cu mutația M184V/I au demonstrat rezistență încrucișată la lamivudină, dar și-au menținut sensibilitatea la didanozină, stavudină, tenofovir și zidovudină. Mutația K65R poate fi de asemenea selectată de abacavir sau didanozină, având ca rezultat o sensibilitate scăzută la aceste medicamente, precum și la lamivudină, emtricitabină și tenofovir. Administrarea de tenofovir disoproxil ar trebui evitată la

pacienții infectați cu HIV-1 care prezintă mutația K65R. În plus, tenofovirul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstranscriptazei HIV-1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la abacavir, emtricitabină, lamivudină și tenofovir. HIV-1 exprimând trei sau mai multe mutații asociate analogilor timidinei (MAT) care au inclus mutația M41L sau L210W a reverstranscriptazei, a indicat o sensibilitate scăzută la tenofovir disoproxil.

Tratamentul HIV-1- in vivo

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

- Mutația M184V/I a apărut la 2/19 (10,5%) izolate analizate de la pacienții din grupul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil/efavirenz și la 10/29 (34,5%) izolate analizate de la pacienții din grupul cu lamivudină/zidovudină/efavirenz (valoare $p < 0,05$, testul exact Fisher a comparat grupul cu emtricitabină+tenofovir disoproxil cu grupul cu lamivudină/zidovudină, pentru toți pacienții).
- Niciun virus analizat nu a conținut mutațiile K65R sau K70E.
- Rezistența genotipică la efavirenz, predominant mutația K103N, a apărut la virusurile de la 13/19 (68%) dintre pacienți în grupul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil/efavirenz și la virusurile de la 21/29 (72%) dintre pacienți în grupul comparator.

Profilaxia ante-expunere - in vivo

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

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

Date clinice

Tratamentul infecției cu HIV-1

Într-un studiu clinic deschis, randomizat (GS-01-934), pacienții adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale au primit fie un tratament cu emtricitabină, tenofovir disoproxil și efavirenz, administrat o dată pe zi ($n=255$), fie o combinație fixă de lamivudină și zidovudină administrată de două ori pe zi și efavirenz o dată pe zi ($n=254$). Pacienților din grupul cu emtricitabină și tenofovir disoproxil li s-au administrat emtricitabină/tenofovir disoproxil și efavirenz din săptămâna 96 până în săptămâna 144. La momentul inițial, grupurile randomizate au prezentat valori mediane similare ale ARN HIV-1 plasmatic (5,02 și 5,00 $\log_{10}$ copii/ml) și ale numărului celulelor CD4 (233 și 241 celule/mm³). Criteriul final principal de eficacitate pentru acest studiu a fost obținerea și menținerea unor concentrații confirmate de ARN HIV-1 < 400 copii/ml timp de 48 săptămâni. Analizele de eficacitate secundară timp de 144 săptămâni au inclus procentul de pacienți cu concentrații ARN HIV-1 < 400 sau < 50 copii/ml și modificările înregistrate în numărul celulelor CD4 față de momentul inițial.

Datele privind criteriile finale principale după 48 săptămâni au arătat că asocierea emtricitabinei, tenofovir disoproxil și efavirenz a determinat o eficacitate antivirală superioară în comparație cu

administrarea combinației fixe de lamivudină și zidovudină cu efavirenz, așa cum se arată în Tabelul 4. Datele cu privire la criteriile finale secundare după 144 săptămâni sunt, de asemenea, prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Date din studiul GS-01-934 privind eficacitatea după 48 și 144 săptămâni, în care emtricitabina, tenofovir disoproxil și efavirenz au fost administrate la pacienți cu infecție HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale

	GS-01-934 Tratament pentru 48 săptămâni		GS-01-934 Tratament pentru 144 săptămâni	
	Emtricitabină+ tenofovir disoproxil+efavirenz	Lamivudină+ zidovudină+efavirenz	Emtricitabină+ tenofovir disoproxil+efavirenz*	Lamivudină+ zidovudină+efavirenz
ARN HIV-1 < 400 copii/ml (TPLDRV)	84% (206/244)	73% (177/243)	71% (161/227)	58% (133/229)
Valoarea p	0,002**		0,004**	
Diferența % (ÎI 95%)	11% (între 4% și 19%)		13% (între 4% și 22%)	
ARN HIV-1 < 50 copii/ml (TPLDRV)	80% (194/244)	70% (171/243)	64% (146/227)	56% (130/231)
Valoarea p	0,021**		0,082**	
Diferența % (ÎI 95%)	9% (între 2% și 17%)		8% (între -1% și 17%)	
Media modificărilor înregistrate în numărul celulelor CD4 față de momentul inițial (celule/mm ³)	+190	+158	+312	+271
Valoarea p	0,002 ^a		0,089 ^a	
Diferență (ÎI 95%)	32 (între 9 și 55)		41 (între 4 și 79)	

* Pacienții cărora li s-au administrat emtricitabină, tenofovir disoproxil și efavirenz au fost tratați cu emtricitabină/tenofovir disoproxil și efavirenz din săptămâna 96 până în săptămâna 144.

** Valoarea p pe baza testului Cochran-Mantel-Haenszel stratificat pentru numărul celulelor CD4 față de momentul inițial TPLDRV=Timpul până la dispariția răspunsului virologic

a: Testul Van Elteren

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

Experiența clinică limitată la pacienții infectați concomitent cu HIV și VHB sugerează că administrarea de emtricitabină sau tenofovir disoproxil în tratamentul antiretroviral combinat pentru controlul infecției cu HIV determină o reducere a nivelului ADN VHB (o reducere de 3 log₁₀ sau de respectiv 4 până la 5 log₁₀) (vezi pct. 4.4).

Profilaxia ante-expunere

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

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

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

URAI = raport sexual anal receptiv neprotejat

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

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

	Placebo	emtricitabine/tenofovir disoproxil	Valoare- p ^{a, b}
Analiza mITT			
Seroconversii / N	83 / 1217	48 / 1224	0,002
Reducerea riscului relativ (Î 95%) ^b	42% (18%, 60%)		
URAI cu 12 săptămâni înainte de selecție, analiza mITT			
Seroconversii / N	72 / 753	34 / 732	0,0349
Reducerea riscului relativ (Î 95%) ^b	52% (28%, 68%)		

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

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

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

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

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

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

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

	Placebo (n = 1584)	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 1584)	emtricitabine/tenofovir disoproxil (n = 1579)
Vârsta (Ani), Mediana (T1, T3)	34 (28, 40)	33 (28, 39)	33 (28, 40)
Sex, N (%)			
Bărbătesc	963 (61)	986 (62)	1013 (64)
Femeiesc	621 (39)	598 (38)	566 (36)
Caracteristici cheie ale cuplului, N (%) sau Mediana (T1, T3)			
Căsătorit(ă) cu partenerul din studiu	1552 (98)	1543 (97)	1540 (98)
Ani de trai cu partenerul din studiu	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Ani de cunoaștere a statusului discordant	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

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

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

	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg	emtricitabine/tenofovir disoproxil
Seroconversii / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidența per 100 persoane-ani (Î 95%)	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,3; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
Reducerea riscului relativ (Î 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

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

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

Cuantificarea medicamentului de studiu	Număr cu Tenofovir detectat/ Probe totale (%)		Risc estimat pentru protecția HIV-1: Detectie versus nicio detectie a Tenofovir	
	Caz	Cohortă	Reducerea riscului relativ (Î 95%)	Valoare-p
Grupul FTC/tenofovir disoproxil ^a	3 / 12 (25%)	375 / 465 (81%)	90% (56%, 98%)	0,002
Grupul tenofovir disoproxil ^a	6 / 17 (35%)	363 / 437 (83%)	86% (67%, 95%)	< 0,001
Substudiul aderenței	Participanții la substudiul aderenței^b		Reducerea riscului relativ (Î 95%)	Valoare-p
	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg + emtricitabină/tenofovi r disoproxil		
Seroconversii / N ^b	14 / 404 (3,5%)	0 / 745 (0%)	100% (87%, 100%)	< 0,001

^a 'Caz' = seroconvertit HIV; „Cohortă” = 100 de subiecți selectați aleatoriu din grupul cu tenofovir disoproxil 245 mg și emtricitabină/tenofovir disoproxil. Au fost evaluate numai probele de Caz sau Cohortă de la subiecții randomizați fie la tenofovir disoproxil 245 mg fie la emtricitabină/tenofovir disoproxil pentru nivelurile plasmatice detectabile de tenofovir.
^b Participanții la substudiu au fost monitorizați activ în ceea ce privește aderența la tratament, de exemplu vizite la domiciliu neanunțate și numărarea comprimatelor, și consiliere pentru îmbunătățirea complianței cu medicamentul de studiu.

Copii și adolescenți

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

Tratamentul infecției cu HIV-1 la copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii clinice cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka la copiii și adolescenții cu infecție cu HIV-1.

Eficacitatea și siguranța clinică ale Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka au fost stabilite din studiile clinice efectuate cu emtricitabină și tenofovir disoproxil administrate în monoterapie.

Studii clinice cu emtricitabină

La sugari și copii peste 4 luni, majoritatea pacienților tratați cu emtricitabină au obținut sau menținut supresia completă a ARN HIV-1 plasmatic pe parcursul a 48 săptămâni (89% au obținut ≤ 400 copii/ml, iar 77% au obținut ≤ 50 copii/ml).

Studii clinice cu tenofovir disoproxil

În studiul GS-US-104-0321, 87 pacienți infectați cu HIV-1 (cu vârste de 12 până la < 18 ani), tratați anterior, au primit tenofovir disoproxil ($n = 45$) sau placebo ($n = 42$) în combinație cu un regim de fond optimizat (OBR) timp de 48 săptămâni. Având în vedere limitările studiului, nu a putut fi demonstrat un beneficiu al tenofovir disoproxil față de placebo în săptămâna 24, pe baza valorilor plasmatice ale ARN HIV-1. Totuși, pe baza extrapolării datelor obținute la adulți și a datelor farmacocinetice comparative, este de așteptat un beneficiu la populația de adolescenți (vezi pct. 5.2).

La pacienții care au primit tratament cu tenofovir disoproxil sau placebo, valorile medii la momentul inițial ale scorului Z al DMO la nivelul coloanei lombare au fost de -1,004 și respectiv -0,809, iar valorile medii ale scorului Z al DMO la nivelul întregului corp au fost de -0,866 și respectiv -0,584. Valorile medii ale modificărilor în săptămâna 48 (sfârșitul fazei dublu-orb) au fost de -0,215 și -0,165 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare și de -0,254 și -0,179 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului corp, în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și, respectiv, în grupul tratat cu placebo. Rata medie de creștere a DMO a fost mai mică în grupul tratat cu tenofovir disoproxil față de grupul tratat cu placebo. În săptămâna 48, șase adolescenți din grupul tratat cu tenofovir disoproxil și un adolescent din grupul placebo au prezentat o reducere semnificativă a DMO la nivelul coloanei lombare (definită printr-o reducere > 4%). În rândul celor 28 pacienți tratați timp de 96 săptămâni cu tenofovir disoproxil, scorurile Z ale DMO s-au redus cu -0,341 la nivelul coloanei lombare și cu -0,458 la nivelul întregului corp.

În studiul GS-US-104-0352, 97 pacienți cu vârste de 2 până la < 12 ani, tratați anterior, cu supresie virusologică stabilă sub regimuri conținând stavudină sau zidovudină, au trecut în mod randomizat fie la tenofovir disoproxil în locul regimului cu stavudină sau zidovudină ($n = 48$), fie au continuat regimul inițial ($n = 49$) timp de 48 săptămâni. În săptămâna 48, 83% dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și 92% dintre cei tratați cu stavudină sau zidovudină prezentau valori < 400 copii/ml ale ARN HIV-1 plasmatic. Diferența dintre procentajele de pacienți care au menținut valori < 400 copii/ml în săptămâna 48 a fost determinată în primul rând de numărul mai mare de întreruperi în grupul tratat cu tenofovir disoproxil. După excluderea datelor lipsă, 91% dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și 94% dintre cei tratați cu stavudină sau zidovudină prezentau valori < 400 copii/ml ale ARN HIV-1 plasmatic în săptămâna 48.

La copii și adolescenți au fost semnalate reduceri ale DMO. La pacienții tratați cu tenofovir disoproxil, sau stavudină sau zidovudină, valorile medii la momentul inițial ale scorului Z al DMO la nivelul coloanei lombare au fost de -1,034 și respectiv -0,498, iar valorile scorului Z al DMO la nivelul

întregului corp au fost de -0,471 și respectiv -0,386. Valorile medii ale modificărilor în săptămâna 48 (sfârșitul fazei randomizate) au fost de 0,032 și 0,087 pentru scorul Z al DMO la nivelul coloanei lombare, și de -0,184 și -0,027 pentru scorul Z al DMO la nivelul întregului corp, în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și, respectiv, în grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Rata medie de creștere a densității osoase la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48 a fost similară în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și în cel tratat cu stavudină sau zidovudină. La nivelul întregului corp, rata de creștere a densității osoase a fost mai mică în grupul tratat cu tenofovir disoproxil decât în grupul tratat cu stavudină sau zidovudină. Un pacient din grupul tratat cu tenofovir disoproxil și niciun pacient din grupul tratat cu stavudină sau zidovudină au prezentat o reducere semnificativă ($> 4\%$) a DMO la nivelul coloanei lombare în săptămâna 48. La cei 64 pacienți care au primit tratament cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni, scorurile Z ale DMO s-au redus cu -0,012 la nivelul coloanei lombare și cu -0,338 la nivelul întregului corp. Scorurile Z ale DMO nu au fost ajustate în funcție de înălțime sau greutate corporală.

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

Profilaxia ante-expunere la copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bioechivalența unui comprimat filmat de emtricitabină/tenofovir disoproxil cu o capsulă de emtricitabină 200 mg și un comprimat filmat de tenofovir disoproxil 245 mg a fost stabilită după administrarea unei doze unice la subiecți sănătoși în condiții de repaus alimentar. După administrarea orală de emtricitabină/tenofovir disoproxil la subiecții sănătoși, emtricitabina și tenofovir disoproxil sunt absorbite rapid, iar tenofovir disoproxil este convertit în tenofovir. Concentrațiile maxime de emtricitabină și tenofovir sunt observate în probele de ser recoltate la 0,5 până la 3 ore de la administrarea dozei în condiții de repaus alimentar. Administrarea de emtricitabină/tenofovir disoproxil cu alimente a determinat o întârziere de aproximativ trei sferturi de oră în atingerea concentrațiilor maxime de tenofovir. Creșteri ale ASC și C_{max} ale tenofovirului de aproximativ 35% și respectiv 15% au fost observate când medicamentul a fost administrat împreună cu o masă bogată în grăsimi sau una ușoară, în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Pentru optimizarea absorbției tenofovirului, se recomandă administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka preferabil cu alimente.

Distribuție

După administrarea intravenoasă volumul distribuției emtricitabinei și tenofovirului a fost de aproximativ 1,4 l/kg și respectiv 800 ml/kg. După administrarea orală a emtricitabinei sau a tenofovir disoproxil, emtricitabina și tenofovirul sunt distribuite extensiv în întreg organismul. 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 $\mu\text{g/ml}$. Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmatice sau serice a fost $< 0,7$ și respectiv 7,2%, pentru concentrații de tenofovir cuprinse între 0,01 și 25 $\mu\text{g/ml}$.

Metabolizare

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

Eliminare

Emtricitabina este în principal excretată prin rinichi; întreaga doză administrată se 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/min. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al emtricitabinei este de aproximativ 10 ore.

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

Vârștnici

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

Sex

Farmacocinetica emtricitabinei și a tenofovirului este similară la pacienții de sex masculin și pacienții de sex feminin.

Origine etnică

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

Copii și adolescenți

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

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

emtricitabină și tenofovir la adulții infectați și cei neinfecțați cu HIV-1.

Insuficiență renală

Sunt disponibile date farmacocinetice limitate pentru emtricitabină și tenofovir după administrarea concomitentă ca preparate separate sau sub formă de emtricitabină/tenofovir disoproxil la pacienții cu insuficiență renală. Parametrii farmacocinetici au fost determinați în principal după administrarea de doze unice de emtricitabină 200 mg sau tenofovir disoproxil 245 mg la subiecții neinfecțați cu HIV, cu grade variabile de insuficiență renală. Gradul de insuficiență renală a fost definit în funcție de clearance-ul creatininei (ClCr) la momentul inițial (funcție renală normală la un ClCr > 80 ml/min; insuficiență renală ușoară la un ClCr = 50-79 ml/min; insuficiență renală moderată la un ClCr = 30-49 ml/min și insuficiență renală severă la un ClCr = 10-29 ml/min).

Media expunerii sistemice (VC%) la emtricitabină a crescut de la 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la pacienții cu funcție renală normală, la 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ și 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă. Media expunerii sistemice (VC%) la tenofovir a crescut de la 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la subiecții cu funcție renală normală, la 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ și 15985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă.

Este de așteptat ca intervale mai mari între dozele de emtricitabină/tenofovir disoproxil administrate la pacienții infectați cu HIV-1 cu insuficiență renală moderată, să determine concentrații plasmatice maxime mai mari și valori mai mici ale $C_{\min}$ în comparație cu pacienții cu funcție renală normală. La subiecții cu insuficiență renală în stadiu final (IRSF) tratați prin hemodializă, expunerile sistemice între sesiunile de dializă au crescut substanțial pe parcursul a 72 ore la 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în cazul emtricitabinei, și pe parcursul a 48 ore la 42857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ în cazul tenofovirului.

S-a efectuat un studiu clinic de mică anvergură pentru evaluarea siguranței, activității antivirale și a farmacocineticii tenofovir disoproxilului în asociere cu emtricitabină la pacienți cu insuficiență renală infectați cu HIV. Un subgrup de pacienți cu un clearance al creatininei la momentul inițial între 50 și 60 ml/min, cărora li s-a administrat medicamentul o dată pe zi, au prezentat o creștere de 2-4 ori a expunerii la tenofovir și o deteriorare a funcției renale.

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

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica emtricitabină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată la subiecții cu insuficiență hepatică.

Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la subiecții neinfecțați cu VHB și având grade diferite de insuficiență hepatică. În general, farmacocinetica emtricitabinei la subiecții infectați cu VHB a fost similară celei observate la subiecții sănătoși și la subiecții infectați cu HIV.

O doză unică de tenofovir disoproxil 245 mg a fost administrată la subiecții neinfecțați cu HIV, dar având grade diferite de insuficiență hepatică definite conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT). Farmacocinetica tenofovirului nu a fost modificată substanțial la subiecții cu insuficiență hepatică, ceea ce sugerează că ajustarea dozei nu este necesară la acești pacienți. Valorile medii (VC%) $C_{\max}$ și $\text{ASC}_{0-\infty}$ ale tenofovirului au fost 223 (34,8%) ng/ml și 2050 (50,8%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectiv, la pacienții cu funcție normală, în comparație cu 289 (46,0%) ng/ml și 2310 (43,5%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, și 305 (24,8%) ng/ml și 2740 (44,0%) $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ la subiecții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Emtricitabină

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 și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Tenofovir disoproxil

Studiile farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranței tenofovir disoproxilului nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani, câini și maimuțe, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, includ toxicitate renală și la nivel osos, precum și o scădere a concentrației plasmatice de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s-a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuțe) și scădere a DMO (la șobolani și câini). Toxicitatea la nivel osos la exemplarele adulte tinere de șobolani și câini a apărut la expuneri ≥ 5 ori față de expunerea la pacienți (copii și adolescenți sau adulți); toxicitatea la nivel osos a apărut la maimuțe tinere infectate la expuneri foarte mari după administrarea subcutanată (≥ 40 ori față de expunerea la pacienți). Datele obținute din studiile efectuate la șobolani și maimuțe au indicat existența unei reduceri a absorbției intestinale a fosfatului, determinată de medicament, cu o potențială reducere secundară a DMO.

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

Studiile de carcinogenitate efectuate la șobolani și șoareci, cu administrarea orală a medicamentului, au evidențiat numai o incidență scăzută a tumorilor duodenale la șoareci, în cazul administrării unei doze extrem de mari. Este puțin probabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxilul a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, în studiul de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

Asocierea emtricitabinei cu tenofovir disoproxil

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon pregelatinizat
Croscarmeloză sodică
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Stearil-fumarat de sodiu
Acid stearic

Film

Hipromeloză 5 cP
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Indigo carmin-lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 2 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blistere

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

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

Flacon din PEÎD

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

A se păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere

Blistere din OPA-Al-PE+DES/Al.

Mărimea ambalajului: 28, 84 comprimate filmate și 28 x 1 comprimat filmat.

Flacon din PEÎD

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă și un gel desicant de siliciu.

Mărimea ambalajului: 30 (1x30) comprimate filmate și 90 comprimate filmate (3x30).

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blistere

EU/1/16/1151/001 - 28 comprimate filmate

EU/1/16/1151/003 - 84 comprimate filmate

EU/1/16/1151/005 – 28 x 1 comprimat filmat

Flacon

EU/1/16/1151/002 - 30 comprimate filmate

EU/1/16/1151/004 - 90 (3 x 30) comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 decembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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 fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului 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 în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

– Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

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

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

Broșura educațională privind profilaxia ante-expunere pentru medicii prescriptori:

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

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

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

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

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

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

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE/pentru blistere și flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg comprimate filmate
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu succinat de tenofovir disoproxil 300,7 mg sau tenofovir 136 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

Blistere

28 comprimate filmate

84 comprimate filmate

28 x 1 comprimat filmat

Flacon din PEÎD

30 comprimate filmate.

90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

Flacon din PEÎD

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 2 luni.

Data deschiderii: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Blistere

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

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

Flacon din PEÎD

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

A se păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blistere:

28 comprimate filmate: EU/1/16/1151/001

84 comprimate filmate: EU/1/16/1151/003

28 x 1 comprimat filmat: EU/1/16/1151/005

Flacon:

30 comprimate filmate: EU/1/16/1151/002

90 (3 x 30) comprimate filmate: EU/1/16/1151/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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**

BLISTER (OPA-AI-PE+DES/AI)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg comprimate filmate
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

{Sigla Krka}

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ DE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg comprimate filmate
emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu succinat de tenofovir disoproxil 300,7 mg sau tenofovir 136 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză monohidrat.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate **filmate**

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

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
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 2 luni.
Data deschiderii:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30° C.
A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 200 mg/245 mg comprimate filmate emtricitabină/tenofovir disoproxil (emtricitabinum/tenofovirum disoproxilum)

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
3. Cum să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka și pentru ce se utilizează

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține două substanțe active, *emtricitabină* și *tenofovir disoproxil*. Ambele substanțe active sunt medicamente *antiretrovirale* care sunt utilizate în tratamentul infecției cu HIV. Emtricitabina este un *inhibitor nucleozidic de reverstranscriptază*, iar tenofovirul este un *inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază*. Totuși, ambele medicamente sunt cunoscute ca făcând parte din grupul INRT și acționează prin împiedicarea activității normale a unei enzime (reverstranscriptaza) care este esențială pentru ca virusul să se poată reproduce.

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka este utilizat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1), la adulți**
- **De asemenea, este utilizat în tratamentul infecției cu HIV la adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani, cu o greutate corporală de minimum 35 kg și care au mai fost tratați cu alte medicamente anti-HIV care nu mai sunt eficiente sau care au provocat reacții adverse.**
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka trebuie utilizat întotdeauna în asociere cu alte medicamente pentru tratarea infecției cu HIV.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka poate fi administrat în locul emtricitabinei și tenofovirului disoproxil utilizat separat în aceleași doze.

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

- **De asemenea, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka este utilizat pentru reducerea riscului de infectare cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți și adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani cu o greutate corporală de minimum 35 kg, atunci când este utilizat ca tratament zilnic, împreună cu practicile privind creșterea siguranței actului sexual:**
Vezi pct. 2 pentru o listă a precauțiilor care pot fi adoptate împotriva infecției cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Nu luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pentru tratarea infecției cu HIV sau

reducerea riscului de infectare cu HIV dacă sunteți alergic la emtricitabină, tenofovir, tenofovir disoproxil, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

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

Înainte de a lua Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în vederea reducerii riscului contactării HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka poate ajuta numai la reducerea riscului dumneavoastră de contactare HIV **înainte** să fiți infectat.

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

Atenționări și precauții

În timp ce luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în vederea reducerii riscului de contactare HIV:

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

Aceste infecții facilitează infectarea cu HIV.

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

În timp ce luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pentru tratarea infecției cu HIV sau pentru a reduce riscul de contactare a HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka vă poate afecta rinichii.** Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate solicita analize de sânge pentru măsurarea funcției rinichilor. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut boli de rinichi sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu trebuie administrat la adolescenți cu probleme renale preexistente. Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sau, dacă aveți deja HIV, să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mai puțin frecvent. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu este recomandat dacă aveți o boală de rinichi severă sau dacă faceți dializă.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți de osteoporoză, ați suferit în trecut fracturi osoase sau dacă aveți probleme cu oasele.**

Afecțiunile oaselor (care se manifestă ca dureri osoase persistente sau agravante și care determină uneori fracturi) pot, de asemenea, apărea ca urmare a leziunilor celulelor de la nivelul unor structuri ale rinichiului numite tubi renali (vezi pct. 4, *Reacții adverse posibile*). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri osoase sau fracturi.

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

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

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

Copii și adolescenți

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka nu se utilizează la copiii cu vârsta sub 12 ani.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka împreună cu alte medicamente

Nu luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka dacă luați deja alte medicamente care conțin componentele din Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka (emtricitabină și tenofovir disoproxil) sau orice alte medicamente antivirale care conțin tenofovir alafenamidă, lamivudină sau adefovir dipivoxil.

Administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka împreună cu alte medicamente vă pot afecta rinichii: este important în mod special să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre aceste medicamente, inclusiv

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

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

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

Administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka împreună cu alte medicamente care conțin didanozină (pentru tratamentul infecției cu HIV): Folosirea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în asociere cu alte medicamente antivirale care conțin didanozină poate determina creșterea concentrației de didanozină din sânge și scăderea numărului de celule CD4. În cazul administrării concomitente de medicamente care conțin tenofovir disoproxil și didanozină, a fost observată, rar, apariția unei inflamații a pancreasului și a acidozei lactice (exces de acid lactic în sânge), care determină uneori deces. Medicul dumneavoastră va evalua cu atenție necesitatea de a vă trata cu o asociere de tenofovir și didanozină.

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka împreună cu alimente și băuturi

- Oricând este posibil, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka trebuie luat împreună cu alimente.

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.

Dacă ați luat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.** Deoarece

substanțele active din acest medicament trec în laptele matern.

- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie **să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.**

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka poate provoca amețeli. Dacă aveți amețeli în timpul cât luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, **nu conduceți vehicule** și nu folosiți utilaje.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține lactoză

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat "fără sodiu".

3. Cum să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Doza recomandată de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pentru tratarea infecției cu HIV este:

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

Doza recomandată de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pentru reducerea riscului de contactare a HIV este:

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

Dacă aveți dificultăți la înghițire, puteți mărunți comprimatul cu vârful unei linguri. Amestecați apoi praful în aproximativ 100 ml (jumătate de pahar) de apă, suc de portocale sau suc de struguri și beți imediat.

- **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 sunteți tratat pentru infecția cu HIV,** medicul dumneavoastră vă va prescrie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka asociat cu alte medicamente antiretrovirale. Vă rugăm să consultați prospectele celorlalte medicamente pentru indicații privind modul în care să luați acele medicamente.
- **Dacă luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în vederea reducerii riscului infectării cu HIV,** luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în fiecare zi, nu doar atunci când considerați că ați fost expus riscului de infecție cu HIV.

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

Dacă luați mai mult Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka decât trebuie

Dacă luați din greșală mai mult decât doza recomandată de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu cel mai apropiat serviciu de urgență pentru recomandări. Țineți la îndemână flaconul cu comprimate pentru a descrie cu ușurință ce medicament ați luat.

Dacă omiteți o doză

Este important să nu omiteți o doză de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- **Dacă realizați acest lucru în interval de mai puțin de 12 ore** de la momentul în care ar fi trebuit să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în mod obișnuit, luați comprimatul uitat cât de repede posibil, de preferat împreună cu alimente. Luați următoarea doză la ora dumneavoastră obișnuită.
- **Dacă realizați acest lucru la 12 ore sau mai mult** de la momentul în care ar fi trebuit să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în mod obișnuit, nu mai luați doza pe care ați uitat-o. Așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită, de preferat împreună cu alimente.

Dacă vărsați la mai puțin de 1 oră după ce ați luat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, luați un alt comprimat. Nu este necesar să luați un alt comprimat dacă v-ați simțit rău și ați vărsat la mai mult de 1 oră după ce ați luat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

→ Nu încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **Dacă luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka pentru tratamentul infecției cu HIV,** întreruperea administrării de comprimate poate reduce eficiența tratamentului anti-HIV recomandat de medicul dumneavoastră.
- **Dacă luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka în vederea reducerii riscului de infectare cu HIV,** nu întrerupeți administrarea de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sau nu omiteți nicio doză. Întreruperea administrării de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka sau omiterea dozelor poate crește riscul dumneavoastră de a vă infecta cu HIV.

Nu încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fără a-l contacta pe medicul dumneavoastră.

- **Dacă aveți hepatită B,** este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este posibil să fie nevoie să faceți analize de sânge timp de câteva luni după oprirea tratamentului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la unii pacienți cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece aceasta poate duce la agravarea hepatitei, care 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 cauzate de infecția cu virus hepatitic 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:

- **Acidoză lactică** (exces de acid lactic în sânge) este o reacție adversă rară, dar care poate pune viața în pericol. Acidoza lactică poate surveni mai des la femei, în special dacă sunt supraponderale și la persoanele cu afecțiuni hepatice. Următoarele reacții adverse pot fi semne de acidoză lactică:
 - respirație rapidă și profundă
 - somnolență
 - senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
 - dureri de stomac

→ Dacă credeți că este posibil să aveți acidoză lactică, solicitați imediat ajutor medical.

- **Orice semne de inflamație sau infecție.** La unii pacienți cu infecție avansată cu HIV (SIDA) și antecedente de infecții oportuniste (infecții care apar la persoanele cu un sistem imunitar slab), semnele și simptomele inflamației de la infecțiile anterioare pot apărea imediat după începerea tratamentului anti-HIV. Se consideră că aceste simptome se datorează unei îmbunătățiri în răspunsul imunitar al corpului, care permite acestuia să lupte cu infecțiile care este posibil să fie prezente fără niciun simptom evident.
- **Bolile autoimune**, atunci când sistemul imunitar atacă țesut sănătos din corp, pot apărea după ce începeți să luați medicamente pentru tratarea infecției cu HIV. Bolile autoimune pot apărea la multe luni după începerea tratamentului. Căutați simptome ale infecției sau alte simptome, cum sunt:
 - slăbiciune musculară
 - slăbiciune care debutează la nivelul mâinilor și picioarelor și care înaintază spre trunchi
 - palpitații, tremor sau hiperactivitate

→ Dacă observați acestea sau oricare dintre aceste simptome de inflamație sau infecție, solicitați imediat ajutor medical.

Reacții adverse posibile:

Reacții adverse foarte frecvente

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree, stare de rău (vărsături), senzație de rău (greață)
- amețeli, dureri de cap
- erupție trecătoare pe piele
- senzație de slăbiciune

Analizele pot, de asemenea, indica:

- valori scăzute ale fosfatului din sânge
- valori crescute ale creatinkinazei

Reacții adverse frecvente

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri, dureri de stomac
- tulburări de somn, vise neobișnuite
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă, balonare, flatulență
- erupții pe piele (inclusiv pete roșii, însoțite uneori de vezicule și umflarea pielii), care pot fi determinate de reacții alergice, mâncărime, modificarea culorii pielii, inclusiv apariția unor pete de culoare închisă
- alte reacții alergice, ca de exemplu, respirație dificilă, umflături sau senzația de vertij

- pierderea masei osoase

Analizele pot, de asemenea, indica:

- număr scăzut al celulelor albe din sânge (scăderea numărului de celule albe din sânge vă poate face vulnerabil la infecții)
- valori crescute ale trigliceridelor (acizi grași), bilei sau zahărului din sânge
- probleme ale ficatului și pancreasului

Reacții mai puțin frecvente

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- dureri la nivelul abdomenului (burtă) determinate de inflamația pancreasului
- umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului
- anemie (număr scăzut al celulelor roșii din sânge)
- distrugerea țesutului muscular, dureri musculare sau slăbiciune musculară, care pot să apară ca urmare a leziunilor celulelor tubulare ale rinichilor

Analizele pot, de asemenea, indica:

- scădere a concentrației de potasiu din sânge
- valoare crescută a concentrației de creatinină din sânge
- modificări ale urinei

Reacții adverse rare

(pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- acidoză lactică (vezi *Reacții adverse grave posibile*)
- ficat gras
- colorarea în galben a pielii sau ochilor, mâncărimi sau dureri la nivelul abdomenului (burtă), determinate de inflamația ficatului
- inflamația rinichilor, eliminarea unei cantități crescute de urină și senzație de sete, insuficiență renală, deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor
- fragilitate osoasă (asociată cu dureri ale oaselor și care poate determina uneori apariția de fracturi)
- dureri de spate determinate de probleme ale rinichilor

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

→ Dacă observați oricare dintre reacțiile adverse menționate mai sus sau vreuna dintre aceste reacții adverse devine gravă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu se cunoaște frecvența următoarelor reacții adverse.

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

→ Dacă observați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În timpul tratamentului pentru infecția cu HIV pot să apară creșterea greutateii corporale și a valorilor lipidelor din sânge și glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață și, uneori, în cazul lipidelor plasmatic, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Alte reacții adverse la copii

- Copiii tratați cu emtricitabină au prezentat foarte frecvent modificări ale culorii pielii, inclusiv
 - apariția de pete de culoare mai închisă
- Copiii au prezentat frecvent o scădere a numărului de globule roșii (anemie).
 - acest lucru poate determina copilul să se simtă obosit și să gâfâie

→ Dacă observați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Blistere

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

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

Flacon din PEÎD

A se păstra la temperaturi sub 30° C.

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 2 luni.

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- Substanțele active sunt *emtricitabină* și *tenofovir disoproxil*.
Fiecare comprimat filmat de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu succinat de tenofovir disoproxil 300,7 mg sau tenofovir 136 mg).
- Celelalte componente sunt:
Nucleu: amidon pregelatinizat, croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, stearil-fumarat de sodiu și acid stearic.
Film: hipromeloză 5 cP, dioxid de titan (E171), macrogol, indigo carmin-lac de aluminiu (E132). Vezi pct. 2 "Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține lactoză",
"Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka conține sodiu".

Cum arată Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka și conținutul ambalajului

Comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albastră, cu dimensiuni de 20 mm x 10 mm.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka este disponibil în cutii cu 28, 84 comprimate filmate și 28 x 1 comprimat filmat în blistere.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka este disponibil, de asemenea, în flacoane cu 30 comprimate, prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă și un gel desicant de siliciu, care protejează comprimatele. Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj: cutie cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate și 90 (3 flacoane a 30 comprimate) comprimate filmate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Fabricanții:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf.: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.

Τηλ: + 30 2107717598

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: +43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Acest prospect a fost revizuit în

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