

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu fosfat de tenofovir disoproxil 291,5 mg sau tenofovir 136 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, biconvexe, fără linie mediană, de culoare albastră, cu dimensiuni aproximative de 19,35 x 9,75 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul infecției cu HIV-1

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva este indicat ca tratament antiretroviral combinat în tratarea infecției cu HIV-1 la adulți (vezi pct 5.1).

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

Profilaxie ante-expunere (PrEP)

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

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva trebuie începută de către un 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 greutatea corporală de cel puțin 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 Zentiva. Vă rugăm să consultați Rezumatele Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

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

Dacă apar vărsăturile în interval de o oră de la administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, trebuie luat un alt comprimat. Dacă vărsăturile apar la mai mult de o oră de la administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, nu 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

Combinația emtricitabină/tenofovir disoproxil trebuie utilizată la persoanele cu o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr) < 80 ml/min numai dacă se consideră că potențialele beneficii depășesc eventualele riscuri. Vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări de dozare la adulții cu insuficiență renală

	Tratamentul infecției cu HIV-1	Profilaxia ante-expunere
Insuficiență renală ușoară (ClCr 50-80 ml/min)	Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi (vezi pct. 4.4).	Datele limitate provenite din studiile clinice susțin administrarea o dată pe zi la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu ClCr 60-80 ml/minut. Nu se recomandă utilizarea la persoanele neinfectate cu HIV-1 cu ClCr < 60 ml/minut întrucât medicamentul nu a fost studiat la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).
Insuficiență renală moderată (ClCr 30-49 ml/min)	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 neinfecțați cu HIV, având grade variabile de insuficiență renală (vezi pct. 4.4).	Nerecomandat pentru utilizare la această grupă de pacienți
Pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min) și hemodializă	Nu este recomandat deoarece scăderea corespunzătoare a dozei nu poate fi atinsă cu acest comprimat combinat.	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 și adolescenți cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare pe cale orală. Este de preferat ca Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva să fie administrat împreună cu alimente.

Comprimatele filmate de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pot fi dizolvate 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 Zentiva 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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva pentru profilaxia ante-expunere.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva în monoterapie nu constituie un regim complet pentru tratamentul infecției cu HIV-1, iar mutațiile de rezistență ale HIV-1 au apărut la persoanele cu infecție cu HIV-1 nedetectată care iau doar emtricitabine/tenofovir disoproxil.

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 Zentiva trebuie amânată cel puțin o lună și statusul HIV-1 trebuie reconfirmat înainte de inițierea administrării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pentru profilaxia ante-expunere.

Importanța aderenței

Eficacitatea emtricitabine/tenofovir disoproxil 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 Zentiva.

Pacienți cu infecție cu virusul hepatitic B sau C

Pacienții infectați cu HIV-1 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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.

Tenofovirul 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 Zentiva 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 Zentiva trebuie monitorizați cu atenție, atât clinic, cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin câteva luni după oprirea 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 tenofovirusului a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică, și nu este necesară ajustarea dozei. Farmacocinetica emtricitabinei nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică. Având în vedere rata minimă de metabolizare hepatică și eliminarea pe cale renală a emtricitabinei, este puțin probabil să fie necesară o ajustare a dozei de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tenofovirului disoproxil, a fost observată apariția insuficienței renale, disfuncției renale, creșterea concentrațiilor de creatinină, hipofosfatemie și tubulopatie proximală (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

Monitorizarea funcției renale

Înainte de inițierea tratamentului cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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/min la orice pacient la care s-a administrat Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, incluzând determinări ale concentrațiilor de glucoză și potasiu și a glucozei din urină (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). Trebuie luată în considerare posibilitatea întreruperii tratamentului cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva la pacienții cu clearance al creatininei scăzut la < 50 ml/min 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 Zentiva în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Siguranța renală în timpul administrării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva la pacienții infectați cu HIV-1 cu afectarea funcției renale (clearance al creatininei < 80 ml/min) 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/min (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/min 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 Zentiva 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 Zentiva cu un interval prelungit între doze. Utilizarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 neinfecțiați 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

Efecte la nivelul osului

Modificările osoase, cum este 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 de protează cu concentrație sporită. În ansamblu, având în vedere modificările osoase asociate cu tenofovir disoproxil și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, pentru pacienții cu osteoporoză sau cu antecedente de fracturi osoase, trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative.

Profilaxia ante-expunere

În studiile clinice efectuate la persoane neinfectate cu HIV-1 s-au observat scăderi mici ale DMO. În cadrul unui studiu clinic efectuat la 498 bărbați, media modificărilor DMO de la intrarea în studiu la săptămâna 24 a variat între -0,4% și -1,0% la nivelul șoldului, coloanei vertebrale, colului 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 disoproxil 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 disoproxil pentru profilaxia ante-expunere nu poate fi confirmată cu certitudine.

Se recomandă o abordare multidisciplinară pentru evaluarea raportului risc/beneficiu al utilizării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 contraponderă cu potențialul apariției efectelor la nivel renal și osos în cazul utilizării de lungă durată a Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva pentru tratamentul infecției cu HIV-1 sau pentru profilaxia ante-expunere, și 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 emtricitabină/tenofovir disoproxil 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 utilizării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Întreruperea utilizării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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

Combinatia emtricitabină/tenofovir disoproxil nu este recomandată la persoanele cu vârsta sub 18 ani cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil nu trebuie inițiat la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și trebuie întrerupt la copiii și adolescenții care dezvoltă insuficiență renală în timpul utilizării de Emtricitabină/tenofovir disoproxil Zentiva.

Efecte osoase

Utilizarea de tenofovir disoproxil poate provoca o reducere a DMO. În prezent, efectele pe termen lung ale modificărilor DMO asociate fumaratului de 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 de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 greutatei corporale și a concentrațiilor lipidelor sanguine 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 conform cărora acesta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi certe care să coreleze efectul cu administrarea unui anumit tratament. 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 nucleozidici/nucleotidici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleozidici/nucleotidici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste manifestări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. 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 contextul 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 la care se administrează Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sau urmează alte tratamente antiretrovirale pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV și, de aceea, trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a medicilor cu experiență în tratarea pacienților cu afecțiuni asociate infecției cu HIV.

Osteonecroză

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

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

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

Au fost raportate 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 Zentiva 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 de protează cu concentrație sporită cu 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 de protează cu concentrație sporită. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 disoproxil 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 al proteazei HIV cu concentrație sporită trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil.

Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină

Administrarea concomitentă 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, precum și 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 Zentiva este administrat împreună cu un al treilea analog nucleozidic.

Vârstnici

Combinația emtricitabină/tenofovir disoproxil nu a fost studiată 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 Zentiva la persoanele vârstnice.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, deci practic „nu conține 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 Zentiva 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 Zentiva. Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Proprietățile farmacocinetice la starea de echilibru ale emtricitabinei și tenofovirului nu au fost afectate atunci când emtricitabina și tenofovirul disoproxil au fost administrate concomitent în comparație cu administrarea separată a fiecăruia dintre medicamente.

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

Utilizare concomitentă nerecomandată

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

Didanozină

Administrarea concomitentă de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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.

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

Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sau componenta(e) sa(le) individuală(le) 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.

Tabelul 2: Interacțiunile între Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva sau componenta(e) individuală(le) și alte medicamente

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTIINFECȚIOASE		
Antiretrovirale		
<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir/ritonavir/tenofovir disoproxil (300 mg q.d. / 100 mg q.d. / 245 mg q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% (↓ 42 până la – ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 până la – ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 până 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} : ↔ Tenofovir: ASC: ↑ 32% (↑ 25 până la – ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 până la – ↑ 66)	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).
Lopinavir/ritonavir/emtricitabine	Interacțiunea nu a fost studiată.	

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
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 Zentiva și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Expunerea sistemică crescută la didanozină poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală.
Didanozină/emtricitabină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV-1.
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 Zentiva nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.4).

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
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		
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 Zentiva nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.4).

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Medicamente antivirale împotriva virusului hepatitic C (VHC)		
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabină/ tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↑ 96% (↑ 74 până la - ↑ 121) C_{max}: ↑ 68% (↑ 54 până la - ↑ 84) C_{min}: ↑ 118% (↑ 91 până la - ↑ 150)</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 34 până la - ↑ 49)</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% (↑ 45 până la - ↑ 84)</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% (↑ 27 până la - ↑ 64)</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 47% (↑ 37 până la - ↑ 58) C_{min}: ↑ 47% (↑ 38 până la - ↑ 57)</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă a tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și atazanavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% (↓ 35 până la - ↓ 18) C_{max}: ↓ 37% (↓ 48 până la - ↓ 25)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% (↑ 34 până la - ↑ 63)</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 50% (↑ 42 până la - ↑ 59) C_{max}: ↑ 64% (↑ 54 până la - ↑ 74) C_{min}: ↑ 59% (↑ 49 până la - ↑ 70)</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir rezultate din administrarea concomitentă a tenofovir disoproxil și ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Combinăția trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↓ 34% (↓ 41 până la - ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 până la - ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 până la - ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 98% (↑ 77 până la - ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 până la - ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 până la - ↑ 197)</p>	<p>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).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 31 până la - ↑ 50) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91% (↑ 74 până la - ↑ 110)</p>	<p>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).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 65% (↑ 59 până la ↑ 71) C_{max}: ↑ 61% (↑ 51 până la ↑ 72) C_{min}: ↑ 115% (↑ 105 până la ↑ 126)</p>	<p>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).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% (↑ 37 până la ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↑ 142% (↑ 123 până la ↑ 164) C_{max}: ↑ 55% (↑ 41 până la ↑ 71) C_{min}: ↑ 301% (↑ 257 până la ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% (↑ 20 până la ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% (↑ 15 până la ↑ 44)</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 55% (↑ 43 până la ↑ 68) C_{min}: ↑ 39% (↑ 31 până la ↑ 48)</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, 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.</p> <p>Combinția trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 28% (↓ 34 până la ↓ 20) C_{max}: ↓ 38% (↓ 46 până la ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 24% (↓ 35 până la ↓ 11) C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 39% (↑ 33 până la ↑ 44) C_{max}: ↑ 55% (↑ 45 până la ↑ 66) C_{min}: ↑ 52% (↑ 45 până la ↑ 59)</p>	<p>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.</p> <p>Combinăția trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 29% (↓ 36 până la ↓ 22) C_{max}: ↓ 41% (↓ 51 până la ↓ 29)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 30% (↓ 41 până la ↓ 17) C_{min}: ↑ 63% (↑ 43 până la ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 42% (↑ 27 până la ↑ 57) C_{min}: ↔</p>	<p>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.</p> <p>Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d) + emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% (↓ 58 până la ↑ 48)</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 45) C_{max}: ↑ 46% (↑ 39 până la ↑ 54) C_{min}: ↑ 70% (↑ 61 până la ↑ 79)</p>	<p>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).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 până la ↑ 67)</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↓ 53% (↓ 61 până la ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 până la ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 până la ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 81% (↑ 68 până la ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 până la ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 până la ↑ 143)</p>	<p>Se preconizează că administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și efavirenz va scădea concentrațiile plasmatiche ale velpatasvir. Nu se recomandă administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și scheme care conțin efavirenz.</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabină/rilpivirină/tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% (↑ 34 până la ↑ 46) C_{max}: ↑ 44% (↑ 33 până la ↑ 55) C_{min}: ↑ 84% (↑ 76 până la ↑ 92)</p>	<p>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).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg o dată pe zi)³ + darunavir (800 mg o dată pe zi) + ritonavir (100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: NC</p> <p>GS-331007²: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: NC</p> <p>Velpatasvir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: ASC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: ASC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>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.</p> <p>Combinăția trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabină/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: ASC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 până la- ↑ 10) GS-331007 ² : ASC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 până la - ↑ 16) Efavirenz: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabină: ASC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: ASC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 până la - ↑ 45) C _{min} : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
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.

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
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.

Medicamentele 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 cu Emtricitabine /Tenofovir disoproxil Zentiva (emtricitabină 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANALGEZICE NARCOTICE		
Metadonă/tenofovir disoproxil	Metadonă: ASC: ↑ 5% (↓ 2 până la - ↑ 13) C _{max} : ↑ 5% (↓ 3 până la - ↑ 14) C _{min} : NC	Nu este necesară ajustarea dozei de metadonă.

NC = necalculat

F/O = fără obiect

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

² Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un număr mare de date (peste 1000 de 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 Zentiva 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 Zentiva 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 tenofovirului disoproxil 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 tenofovirusului 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 durată mediană 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	Tenofovir disoproxil
Tulburări hematologice și limfatice		
<i>Frecvente</i>	neutropenie	
<i>Mai puțin frecvente</i>	anemie ²	
Tulburări ale sistemului imunitar		
<i>Frecvente</i>	reacții alergice	
Tulburări metabolice și de nutriție		
<i>Foarte frecvente</i>		hipofosfatemie ¹
<i>Frecvente</i>	hiperglicemie, hipertrigliceridemie	
<i>Mai puțin frecvente</i>		hipokaliemie ¹
<i>Rare</i>		acidoză lactică
Tulburări psihice		
<i>Frecvente</i>	insomnie, vise anormale	
Tulburări ale sistemului nervos		
<i>Foarte frecvente</i>	cefalee	amețeli
<i>Frecvente</i>	amețeli	cefalee
Tulburări gastro-intestinale		

Frecvență	Emtricitabină	Tenofovir disoproxil
<i>Foarte frecvente</i>	diaree, greață	diaree, vărsături, greață
<i>Frecvente</i>	valori crescute ale amilazei inclusiv ale amilazei pancreatice, valori crescute ale lipazei serice, vărsături, dureri abdominale, dispepsie	dureri abdominale, distensie abdominală, flatulență
<i>Mai puțin frecvente</i>		pancreatită
Tulburări hepatobiliare		
<i>Frecvente</i>	valori crescute ale aspartat aminotransferazei serice (AST) și/sau valori crescute ale alanin aminotransferazei serice (ALT), hiperbilirubinemie	valori crescute ale transaminazelor serice
<i>Rare</i>		steatoză hepatică, hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
<i>Foarte frecvente</i>		erupție cutanată tranzitorie
<i>Frecvente</i>	erupții veziculo-buloase, erupții pustuloase, erupții maculo-papulare, erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, modificări ale pigmentării tegumentelor (hiperpigmentare) ²	
<i>Mai puțin frecvente</i>	angioedem ³	
<i>Rare</i>		angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
<i>Foarte frecvente</i>	valori crescute ale creatinkinazei	
<i>Frecvente:</i>		densitate minerală osoasă scăzută
<i>Mai puțin frecvente</i>		rabdomioliză ¹ , slăbiciune musculară ¹
<i>Rare</i>		osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă și contribuind ocazional la apariția fracturilor) ^{1,3} , miopatie ¹
Tulburări renale și ale căilor urinare		
<i>Mai puțin frecvente</i>		valori crescute ale creatininei, proteinurie, tubulopatie renală proximală, inclusiv sindrom Fanconi.
<i>Rare</i>		insuficiență renală (acută și cronică), necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) ³ , diabet insipid nefrogen.

Frecvență	Emtricitabină	Tenofovir disoproxil
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
<i>Foarte frecvente</i>		astenie
<i>Frecvente</i>	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 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 combinația emtricitabină/tenofovir disoproxil 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).

Acidoza lactică

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

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale, pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor sanguine 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 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 pediatrie (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 (cu vârsta de 2 până la <18 ani) care au primit tratament cu tenofovir disoproxil (n=93) sau placebo/comparator activ (n=91) în combinație cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 de săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse semnalate la copii și adolescenți 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 vârsta 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 vârsta 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 întrerupt 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 disoproxil.

Alte grupe speciale de pacienți

Persoane cu insuficiență renală

Deoarece tenofovir disoproxil poate provoca toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la orice adult cu insuficiență renală, care primește Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 disoproxil 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, astfel 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: antivirale pentru utilizare sistemică; Antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, Codul ATC: J05AR03

Mecanism de acțiune

Emtricitabina este un analog nucleozidic al citidinei. Tenofovirusul 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 când sunt combinate în celule. Emtricitabina trifosfat și tenofovirusul difosfat inhibă competitiv reverstrascriptaza 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* și *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 inhibitori ai analogilor nucleozidici și non-nucleozidici de reverstrascriptază 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 datorită 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, tenofovirusul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstrascriptazei 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 reverstrascriptazei, au indicat o sensibilitate scăzută la tenofovir disoproxil.

In vivo - Tratamentul HIV-1

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 prematură a medicamentului de studiu. 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 din 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 din 19 (68%) pacienți în grupul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil/efavirenz și la virusurile de la 21 din 29 (72%) pacienți în grupul comparator.

In vivo - Profilaxia ante-expunere

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 au potențialul să genereze rezistență la tenofovir sau emtricitabină. În cadrul studiului clinic iPrEx, nu au fost detectate variante HIV-1 cu expresii ale K65R, K70E, M184V sau M184I în momentul seroconversiei în rândul subiecților care s-au infectat cu HIV-1 după înrolarea în studiu. La 3 din 10 subiecți care au avut o infecție acută cu HIV la înrolarea în studiu, s-au detectat mutațiile M184I și M184V la 2 din 2 subiecți în grupul cu emtricitabină/tenofovir disoproxil și la 1 din 8 subiecți în grupul cu placebo.

În cadrul studiului clinic Partners PrEP, nu s-au detectat variante HIV-1 cu expresii ale K65R, K70E, M184V sau M184I la momentul seroconversiei la subiecții care s-au infectat cu HIV-1 în timpul studiului. La 2 din 14 subiecți cu infecție acută cu HIV la înrolarea în studiu, s-a detectat HIV cu mutația K65R la 1 din 5 subiecți din grupul tratat cu tenofovir disoproxil 245 mg și HIV cu mutația M184V (asociată cu rezistența la emtricitabină) la 1 din 3 subiecți din grupul cu 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 administrat fie un tratament cu emtricitabină, tenofovir disoproxil și efavirenz, administrat o dată pe zi ($n=255$), fie o combinație în doză 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 combinația 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/ mm^3). Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea 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 criteriul final de evaluare primar după 48 săptămâni au arătat că asocierea emtricitabinei, tenofovirusului 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 criteriul final de evaluare secundar 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, tenofovirul disoproxil și efavirenzul au fost administrate la pacienți cu infecție cu HIV-1, netratați anterior cu medicamente antiretrovirale

	GS-01-934 Tratament pentru 48 de săptămâni		GS-01-934 Tratament pentru 144 de 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 % (Î 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 % (Î 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	
Diferența % (Î 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 combinația emtricitabină / tenofovir disoproxil plus 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 adulți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale au fost, tratați cu emtricitabină și tenofovir disoproxil o dată pe zi, în asocieră 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, respectiv, de 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 neinfecțiați 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 persoane-ani. Caracteristicile de la intrarea în studiu sunt sintetizate în Tabelul 5.

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

	Placebo (n = 1248)	Emtricitabină / tenofovir disoproxil (n = 1251)
Vârstă (ani), Media (AS)	27 (8,5)	27 (8,6)
Rasă, N (%)		
Negroidă/Afro-americană	97 (8)	117 (9)
Caucasiană	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 în ultimele 12 săptămâni, Media (AS)	18 (43)	18 (35)
RSARN în ultimele 12 săptămâni, N (%)	753 (60)	732 (59)
RSARN cu parteneri infectați cu HIV+ (sau cu status necunoscut) în ultimele 6 luni, N (%)	1009 (81)	992 (79)
Implicați în raporturi sexuale plătite în ultimele 6 luni, N (%)	510 (41)	517 (41)
Status HIV cunoscut + partener în 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)

RSARN = raport sexual anal receptiv neprotejat

Incidențele 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	Emtricitabină / 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%)		
RSARN în ultimele 12 săptămâni dinainte 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 logaritmice. Valorile-P pentru RSARN se referă la ipoteza nulă conform căreia eficacitatea diferă între straturile subgrupului (RSARN, fără RSARN).

^b Reducerea riscului relativ calculată pentru populația mITT pe baza incidenței seroconversiei, de exemplu care apare după intrarea în studiu 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 (ÎI 95% bilateral)^a
Subiecți HIV-Pozitivi	4 (8%)	44 (92%)	94% (78%, 99%)
Subiecți HIV-negativi de control corespunzători	63 (44%)	81 (56%)	—

^a Reducerea riscului relativ calculată pe baza incidenței seroconversiei (după intrarea în studiu) de la perioada de tratament în regim dublu-orb și pe tot parcursul perioadei de urmărire de 8 săptămâni. Au fost evaluate numai probele de la subiecții randomizați la emtricitabină/tenofovir disoproxil pentru nivelurile plasmatice sau intracelulare de tenofovir disoproxil-DP.

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

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

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

Incidența seroconversiei HIV este prezentată în Tabelul 9. Rata seroconversiei HIV-1 la bărbați a fost de 0,24/100 persoană-ani de expunere la emtricitabină/tenofovir disoproxil, iar rata seroconversiei HIV-1 la femei a fost de 0,95/100 persoană-ani de expunere la emtricitabină/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 se prezintă în Tabelul 10.

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

	Placebo	Tenofovir disoproxil 245 mg	Emtricitabină / tenofovir disoproxil
Seroconversii / N^a	52 / 1578	17 / 1579	13 / 1576
Incidența per 100 persoane-ani (ÎI 95%)	1,99 (1,49, 2,62)	0,65 (0,38, 1,05)	0,50 (0,27, 0,85)
Reducerea riscului relativ (ÎI 95%)	—	67% (44%, 81%)	75% (55%, 87%)

^a Reducerea riscului relativ calculată pentru cohorta mITT pe baza incidenței seroconversiei (după intrarea în studiu). Comparările pentru grupurile active ale studiului sunt efectuate față de placebo.

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

Cuantificarea medicamentului de studiu	Număr cu Tenofovir detectat/ Probe totale (%)		Risc estimat pentru protecția HIV-1: Detecție față de nicio detecție 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/ tenofovir 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 combinației emtricitabină/tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Tratamentul infecției cu HIV-1 la copii și adolescenți

Nu au fost efectuate studii clinice cu combinația emtricitabină/tenofovir disoproxil la copiii și adolescenții cu infecție cu HIV-1.

Eficacitatea și siguranța clinică ale combinației emtricitabină/tenofovir disoproxil 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 întrerupt tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu tenofovir disoproxil (durata mediană de expunere la tenofovir disoproxil a fost de 331 săptămâni).

Profilaxia ante-expunere la copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Bioechivalența unui comprimat filmat de emtricitabină/fosfat de 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 a combinației emtricitabină/tenofovir disoproxil la subiecții sănătoși, emtricitabina și tenofovirusul

disoproxil sunt absorbite rapid, iar tenofovirul 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 combinației 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 atunci 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 combinației emtricitabină/tenofovir disoproxil preferabil împreună 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 tenofovirului disoproxil, emtricitabina și tenofovirul sunt distribuite extensiv în întreg organismul. Legarea *in vitro* a emtricitabinei de proteinele plasmaticice umane a fost < 4% și nu a depins de concentrația de emtricitabină, pentru concentrații cuprinse între 0,02 și 200 μg/ml. Legarea *in vitro* a tenofovirului de proteinele plasmaticice sau serice a fost mai mică de 0,7 și, respectiv, 7,2% pentru concentrații de tenofovir cuprinse între 0,01 și 25 μg/ml.

Metabolizare

Metabolizarea emtricitabinei este limitată. Metabolizarea emtricitabinei include oxidarea porțiunii de 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 tenofovirul 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 metabolizarea medicamentelor. De asemenea, emtricitabina nu a inhibat uridin-5'-difosfoglucuronil transferaza, enzima responsabilă de glucuronoconjugare.

Eliminare

Emtricitabina este în principal excretată prin rinichi, iar 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.

Tenofovirul este excretat în principal prin rinichi, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă, iar 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.

Vârstnici

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 de 245 mg sau tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg greutate corporală până la o doză maximă de 245 mg a fost similară expunerii obținute la adulții care primeau unice zilnice de tenofovir disoproxil de 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 forma combinației 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 (CV%) la emtricitabină a crescut de la 12 (25%) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ la pacienții cu funcție renală normală, la 20 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$, 25 (23%) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și 34 (6%) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv, severă.

Media expunerii sistemice (CV%) la tenofovir a crescut de la 2185 (12%) $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ la pacienții cu funcție renală normală, la 3064 (30%) $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$, 6009 (42%) $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și 15985 (45%) $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$, la pacienții 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 ridicate și nivele mai scăzute ale C_{\min} în comparație cu pacienții cu funcție renală normală.

La subiecții cu boală renală în stadiu final (BRSF) care necesită hemodializă, expunerile sistemice între sesiunile de dializă au crescut substanțial pe parcursul a 72 ore la 53 (19%) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ în cazul emtricitabinei și pe parcursul a 48 ore la 42857 (29%) $\text{ng}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ în cazul tenofovirului.

S-a efectuat un studiu clinic de mică anvergură pentru evaluarea siguranței, activității antivirale și a farmacocineticii tenofovirului disoproxil 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 combinației 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 subiecți. Valorile medii (CV%) ale C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale tenofovirului au fost 223 (34,8%) ng/ml și, 2050 (50,8%) ng•oră/ml respectiv, la subiecții cu funcție normală, în comparație cu 289 (46,0%) ng/ml și 2310 (43,5%) ng•oră/ml la subiecții cu insuficiență hepatică moderată, și 305 (24,8%) ng/ml și 2740 (44,0%) ng•oră/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 efectuate cu tenofovir disoproxil nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolan, câine și maimuță, 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 serice de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s-a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuță) și scădere a DMO (la șobolan și câine). Toxicitatea la nivel osos la exemplarele adulte tinere de șobolan și câine 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 șobolan și maimuță 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 șobolan și șoarece, 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 de împerechere, fertilitate, gestație sau dezvoltare fetală. Cu toate acestea, tenofovirul disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, în studiile de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

Combinatia de emtricitabină și 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

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Talc
Dioxid de siliciu coloidal hidrofob
Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan
Macrogol
Talc
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani
A se păstra la temperaturi sub 30 °C după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu capac din polipropilenă prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și sigiliu aplicat la cald (cu folie de aluminiu) conținând 30 comprimate filmate și un gel desicant din dioxid de siliciu (într-un recipient din PEÎD).

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:
Cutii care conțin 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii care conțin 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

Flacoanele se deschid prin apăsarea în jos a capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii și rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1148/001
EU/1/16/1148/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Noiembrie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://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

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
România

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

D. 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-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

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 care sunt de așteptat să prescrie/utilizeze Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva adulților și adolescenților pentru profilaxia ante-expunere, li se va furniza pachetul educațional pentru medici, care conține Rezumatul caracteristicilor produsului și o broșură educațională corespunzătoare, după cum se detaliază mai jos:

- Broșura educațională privind profilaxia ante-expunere pentru medicii prescriptori, denumită „Informații importante privind siguranța pentru medicii prescriptori, cu privire la Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva
- Furnizează informații despre reacțiile adverse posibile
- Furnizează informații despre modul de păstrare al Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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**Cutie / etichetă de flacon****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg comprimate filmate
emtricitabină/tenofovir disoproxil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu fosfat de tenofovir disoproxil 291,5 mg sau tenofovir 136 mg).

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

Comprimat filmat

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

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C după prima deschidere.

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

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1148/001 30 comprimate filmate
EU/1/16/1148/002 90 (3x30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [numai pentru ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic. [numai pentru ambalajul secundar]

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC [numai pentru ambalajul secundar]
SN [numai pentru ambalajul secundar]
NN [numai pentru ambalajul secundar]

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg comprimate filmate emtricitabină/tenofovir disoproxil

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

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva este utilizat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane 1 (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 Zentiva trebuie utilizat întotdeauna în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV.
 - Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva poate fi administrat în loc de emtricitabină și tenofovir disoproxil utilizat separat în aceleași doze.

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

- **De asemenea, Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 administrat 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 Zentiva

Nu luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva în vederea reducerii riscului contactării HIV:

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 precursoare administrării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, fie în orice moment al administrării Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Atenționări și precauții

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

- Luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva pentru tratarea infecției cu HIV sau pentru a reduce riscul de contactare a HIV:

- **Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva vă poate afecta rinichii.** Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă poate solicita să efectuați analize de sânge pentru măsurarea funcției rinichilor. Emtricitabină/Tenofovir disoproxil Zentiva nu trebuie administrat la adolescenți cu probleme renale preexistente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați suferit de boli de rinichi sau dacă analizele au indicat că aveți probleme cu rinichii. Dacă aveți probleme cu rinichii, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, sau dacă aveți deja HIV, să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mai puțin frecvent. Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 cel mai bun regim de tratament.
- **Fiți la curent cu statusul infecției dumneavoastră cu virusul hepatitic B (VHB)** înainte de a începe administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Dacă aveți VHB, există un risc major de apariție a unor probleme la ficat când încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fie că aveți sau nu și infecție cu HIV. Este important să nu încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fără a discuta cu medicul dumneavoastră: vezi pct. 3, Nu încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți vârsta peste 65 ani.** Combinația dintre emtricitabină și tenofovir disoproxil nu a fost studiată la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Copii și adolescenți

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva nu se utilizează la copii cu vârsta sub 12 ani.

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva împreună cu alte medicamente

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

Administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 spuneți medicului dumneavoastră dacă luați ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C.

Administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva împreună cu alte medicamente care conțin didanozină (pentru tratamentul infecției cu HIV): Administrarea Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva împreună cu alimente și băuturi

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

Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva conține sodiu

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

3. Cum să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

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

Doza recomandată de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 vă va prescrie Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva asociat cu alte medicamente antiretrovirale. Vă rugăm să consultați prospectele celorlalte medicamente, pentru indicații despre cum trebuie luate aceste medicamente.

Dacă luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva în vederea reducerii riscului infectării cu HIV, luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva decât trebuie

Dacă luați din greșeală mai mult decât doza recomandată de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 Zentiva.

- **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 Zentiva în mod obișnuit, luați comprimatul uitat cât de repede posibil, de preferat împreună cu alimente. Apoi luați următoarea doză la ora dumneavoastră obișnuită.

- **Dacă realizați acest lucru după 12 ore sau mai mult** de la momentul în care ar fi trebuit să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva, 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 Zentiva.

Nu încetați să luați Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

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

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

- **Dacă aveți hepatită B,** este deosebit de important să nu încetați tratamentul cu Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 datorate hepatitei B.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave posibile:

- **Acidoza 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 aceste 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 anormale
- probleme de digestie, determinând disconfort după masă, balonare, flatulență, erupții pe 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 adverse 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 1000 de 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 Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 greutatei corporale și a valorilor nivelurilor lipidelor și glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatice, 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 Zentiva

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se păstra la temperaturi sub 30°C după prima deschidere.

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 Zentiva

- **Substanțele active sunt** emtricitabină și fosfat de tenofovir disoproxil. Fiecare comprimat filmat conține emtricitabină 200 mg și tenofovir disoproxil 245 mg (echivalent cu fosfat de tenofovir disoproxil 291,5 mg sau tenofovir 136 mg).
- **Celelalte componente sunt:**
Nucleu: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, talc, dioxid de siliciu coloidal hidrofob, stearat de magneziu.
Film: alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol, talc, lac de aluminiu indigo carmin (E132).

Cum arată Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 200 mg/245 mg sunt comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare albastră, fără linie mediană, cu dimensiuni aproximative de 19,35 x 9,75 mm.

Conținutul ambalajului:

Cutii care conțin 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutii care conțin 3 flacoane a câte 30 comprimate filmate.

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

Flacoanele se deschid prin apăsarea în jos a capacului prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic.

Fiecare flacon conține un gel desicant din dioxid de siliciu, care trebuie păstrat în flacon pentru a vă proteja comprimatele. Gelul desicant din dioxid de siliciu este situat într-un recipient separat și nu trebuie înghițit.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

Fabricantul

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd
Bucharest 032266
România

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 91 111 58 93
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

Acest prospect a fost revizuit în.

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